

# Реакция гиперчувствительности к абакавиру



# Абакавир входит в состав препаратов Зиаген<sup>®</sup>, Тризивир<sup>®</sup>, Кивекса<sup>®</sup>

- Зиаген<sup>1</sup>



- Тризивир<sup>2</sup>



- Кивекса<sup>3</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Зиаген
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тризивир
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кивекса

# Цель


- Образовательная программа «Реакция гиперчувствительности к абакавиру (РГЧ к абакавиру )» - это инструмент, позволяющий минимизировать глобальные риски, который преследует следующие цели:
  - Поддержка низкого уровня заболеваемости и смертности от РГЧ к абакавиру в целом, а также минимизация риска возобновления терапии абакавиром у пациентов с клиническим диагнозом подозрения на РГЧ, независимо от статуса HLA-B \* 5701.
  - Повышение осведомленности и понимания о РГЧ к абакавиру с помощью специалистов в области здравоохранения, а также обновление существующей инструкции препарата.

# Ключевые моменты для сведения к минимуму риска РГЧ к абакавиру:

- Абакавир связан с риском РГЧ, что характеризуется лихорадкой и/или сыпью с другими симптомами, которые указывают на вовлечение других органов и систем. Симптомы обычно появляются на протяжении первых 6 недель, хотя реакция может произойти в любое время в ходе терапии.
- Риск РГЧ к абакавиру выше у пациентов с положительным результатом тестирования на HLA-B \* 5701. Тем не менее, среди пациентов, которые не являются переносчиками этой аллели, частота рапортирования о РГЧ к абакавиру –значительно ниже .
- Абакавир нельзя назначать пациентам с положительным статусом HLA-B \* 5701, так же как и пациентам с негативным статусом HLA-B \* 5701, но у которых было подозрение на РГЧ к абакавиру во время предыдущей терапии абакавиромодержащими препаратами.

## Ключевые моменты для сведения к минимуму риска РГЧ к абакавиру (продолжение)

- Терапия абакавиром должна быть немедленно остановлена, даже при отсутствии аллели HLA-B\*5701, если есть подозрения на РГЧ к абакавиру. Если терапия не была своевременно прекращена, это может привести к немедленной и жизнеугрожающей реакции.
- В случае прекращения приема абакавира по причине подозрения на РГЧ – противопоказано возобновлять терапию абакавиромодержащими препаратами.
- Возобновление приема абакавира после подозрения на РГЧ может привести к возвращению более серьезных симптомов на протяжении нескольких часов, Эти симптомы могут включать жизнеугрожающую гипотензию и даже смерть.



**ДИАГНОСТИКА РЕАКЦИИ  
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (РГЧ)  
К АБАКАВИРУ**

# РГЧ к абакавиру

- Специфическая реакция
- По данным клинических исследований, **встречается в 5% случаев**
- Клинически хорошо изучена
- **Симптомы РГЧ исчезают** при отмене абакавира
- Диагностика усложняется при:
  - *Появление различных не специфических симптомов*
  - *Совместное использование других АРВ-препаратов с похожим спектром побочных эффектов*

# Сроки возникновения РГЧ к абакавиру

- Время возникновения РГЧ оценивалось в исследованиях, проведенных до начала проспективного скрининга РГЧ к абакавиру
- Медиана времени начала составляла ~ 8 дней<sup>1-3</sup>
- В большинстве случаев ( $\geq 90\%$ ) РГЧ проявлялась в первые 6 недель от начала приема абакавира<sup>1,3</sup>
  - Позднее проявление РГЧ ( $>12$  недель) встречалось редко ( $\leq 6\%$ )



# Симптомы РГЧ к абакавиру, описанные с частотой $\geq 10\%$ (n=1803)



# Клинические и лабораторные данные

## Данные клинического осмотра

## Возможные лабораторные изменения

Лихорадка

В общем анализе крови:  
лимфопения и тромбоцитопения

Сыпь: пятнистая, макулопапулезная

Повышение печеночных ферментов  
(АСТ/АЛТ)

Воспаление слизистых оболочек  
(фарингиты, конъюнктивиты)

Повышение уровня креатинина и  
КФК

Лимфаденопатия

Рентгенограмма грудной клетки  
может быть без изменений или  
могут наблюдаться рассеянные  
двусторонние или очаговые  
инфильтраты

# Носительство аллеля HLA-B\*5701 и гиперчувствительность к абакавиру

- Развитие РГЧ более вероятно у пациентов, носителей аллеля **HLA-B\*5701**
- Для выявления пациентов с высоким риском развития РГЧ используется проспективный фармакогенетический скрининг на наличие аллеля HLA-B\*5701
- Тем не менее, аллель HLA-B\*5701 **не всегда** присутствует у людей, у которых подозревается РГЧ<sup>1</sup>
  - *Таким образом, скрининг на наличие аллеля HLA-B\*5701 **не может выявить всех пациентов**, которые будут подвержены развитию РГЧ на абакавир*

# Рекомендации по HLA-B\*5701 скринингу

- **Клинический диагноз** при подозрении на РГЧ **остается основополагающим** для принятия решений о дальнейшей тактике ведения пациента
- **Скрининг на HLA-B\*5701** для оценки риска развития РГЧ к абакавиру **не может заменить полноценного клинического наблюдения** и ведения пациентов, получающих абакавирсодержащие препараты
- Пациенту **следует прекратить** прием абакавира, если невозможно **полностью исключить** диагноз РГЧ, независимо от результатов теста на HLA-B\*5701

# Рекомендации по HLA-B\*5701 скринингу (продолжение)

- **Результат генетического теста**, который предназначен для оценки риска развития РГЧ, **не следует** использовать для принятия решения о возобновлении приема абакавира после подозрения на наличие РГЧ
- **Не следует** использовать тест на HLA-B\*5701 для скрининга после того, как пациент уже начал принимать абакавир

# Рекомендации по HLA-B\*5701 скринингу (продолжение)

- Всем пациентам, **НЕ получавшим** абакавирсодержащую терапию, **следует проводить** тестирование на наличие аллеля **HLA-B\*5701** (ФГ скрининг) при доступности теста
  - *Терапия абакавиром может назначаться только пациентам, отрицательным по аллелю HLA-B\*5701*
- Скрининга также **рекомендуется** до возобновления приема абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B\*5701 статусом, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром
- **При недоступности** скрининга возможно назначение абакавирсодержащих препаратов **под соответственным клиническим наблюдением** за состоянием пациента
- У пациентов **с отрицательным результатом** теста на HLA-B\*5701 и при недоступности скрининга, **клиническое наблюдение** остается ключевым для раннего выявления РГЧ к абакавиру



# **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РГЧ К АБАКАВИРУ**

# Клиническая тактика при развитии РГЧ к абакавиру: консультирование пациента

- **Проконтролируйте, что пациент (или родители либо опекуны ребенка) осведомлены о:**
  - *Признаках и симптомах РГЧ к абакавиру*
    - *Используйте информацию для пациентов для начала обсуждения*
    - *Обратитесь к листу-вкладышу*
  - *У носителей аллеля HLA-B\*5701 риск развития РГЧ выше*
    - *Тем не менее у пациентов, негативных по HLA-B\*5701 аллелю также может развиваться РГЧ*
- **Составьте план связи с пациентом в случае развития РГЧ**
  - *Предупредите пациента о необходимости немедленно позвонить лечащему врачу, если он заподозрит РГЧ или возникнут симптомы, похожие на РГЧ, независимо от его HLA-B\*5701 статуса*



# Клиническая тактика при развитии РГЧ к абакавиру


- Независимо от HLA-B\*5701 статуса пациента:
  - Если у Вас есть сомнения, отмените терапию абакавиром
  - Навсегда прекращайте терапию абакавиром после предположения развития РГЧ
  - Острая реакция: прекратить прием абакавира, оценить тяжесть и подключить поддерживающую терапию (гидратационная терапия, вазопрессоры, гормональные и антигистаминные препараты)
  - Изъять абакавир у пациента
  - После развития РГЧ никогда не возобновляйте терапию абакавирсодержащими препаратами (Тризивир<sup>®</sup>, Зиаген<sup>®</sup>, Кивекса<sup>®</sup>)

# Клиническая тактика при развитии РГЧ к абакавиру : возобновление приема абакавира

- Если прием абакавира прекращен в связи с подозрением или развитием РГЧ:
  - *Никогда не возобновляйте терапию независимо от HLA-B\*5701 статуса пациента*
- Если прием абакавира прекращен вне зависимости от РГЧ:
  - *Необходимо определить HLA-B\*5701 статус всех пациентов (по анамнестическим данным или по результатам скрининга)*
    - *Если у пациента положительный результат на HLA-B\*5701, никогда не возобновляйте прием абакавира, даже если ранее у пациента была хорошая переносимость препарата*
    - *Если у пациента отрицательный результат на HLA-B\*5701, возможно возобновление приема абакавира при условии, что в случае необходимости пациенту будет оказана медицинская помощь*

## Дополнительные ресурсы

- Перед назначением терапии абакавирсодержащими препаратами (Тризивир<sup>®</sup>, Тризивир<sup>®</sup>, Зиаген<sup>®</sup>, Кивекса<sup>®</sup>), пожалуйста обратитесь к локальной инструкции препарата.
- Специалисты в области здравоохранения предупреждены о необходимости сообщать о всех побочных реакциях в ГлаксоСмитКляйн, ViiV Healthcare Ltd или в локальный регуляторный орган.



**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ  
РАЗВИТИЯ РЕАКЦИИ  
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА  
АБАКАВИР**

# Клинический случай №1

- Женщина, 46 лет, впервые выявленная ВИЧ-инфекция, назначена терапия ABC+3ТС+EFV
  - Статус HLA-B\*5701 неизвестен
- На 8-е сутки от начала приема АРВТ, лечащий врач заметила легкую зудящую сыпь на шее и туловище больной.
  - Температура тела не повышалась, симптомов заболевания ЖКТ не было, общее самочувствие не страдало.
  - У больной не отмечалось болей в мышцах и суставах, симптомов заболевания респираторной системы, болезненности и увеличения лимфатических узлов.
  - Других препаратов, помимо АРТ, больная не принимала.
- Дифференциальная диагностика:
  - Аллергическая реакция на прием EFV
  - Реакция гиперчувствительности на прием ABC
  - Синдром восстановления иммунной системы (СВИС)

# Клинический случай №1 (продолжение)

## • Тактика ведения пациента

- У пациента один умеренно выраженный симптом, следует продолжить тщательное наблюдение до исчезновения или прогрессирования перед принятием решения
  - Оцените симптомы гиперчувствительности
  - Проинструктируйте пациента продолжить прием всех препаратов и немедленно связаться с врачом при возникновении других симптомов или усилении сыпи
  - Еще раз обследуйте пациента через 24 часа

## • Динамика состояния

- Больная продолжила прием всех препаратов
- Сыпь исчезла через 4 дня в отсутствие других симптомов

## • Заключение

- У больной была транзиторная сыпь, связанная с приемом эфавиренза (т.е. не реакция гиперчувствительности)

# Клинический случай №1: альтернативный сценарий

- После того как три дня назад была отмечена сыпь, больная прекратила прием всех препаратов; после этого сыпь исчезла
- **Тактика ведения**
  - *Не возобновлять прием абакавира: Хотя сыпь могла быть результатом аллергии на эфавиренз, прекращение приема всех препаратов не позволяет исключить развитие реакции гиперчувствительности к абакавиру.*

# Клинический случай №1: Заключение

- **Не следует прекращать прием препаратов при наличии лишь одного симптома**
  - *Исчезновение симптома на фоне отмены всех препаратов делает невозможным проведение дифференциального диагноза*
- **Если прием абакавира был прекращен, возобновление его приема невозможно**
  - *Исчезновение симптома может быть в рамках прерванной эволюции мультисимптомной реакции гиперчувствительности*
  - *Возобновление приема препарата подвергает пациента риску развития реакции на повторный прием по типу провокационной пробы*
  - *Следует забрать абакавир у пациента, чтобы избежать риск тяжелой реакции*



# Клинический случай №1: Заключение (продолжение)

- Тщательно опросите пациента и обследуйте на наличие других симптомов
- Продолжайте наблюдение за пациентом
- Избегайте назначения кортикостероидов, так как они могут маскировать появление других симптомов
- Возможно использование антигистаминных препаратов для улучшения самочувствия пациента

## Клинический случай №2

- Мужчина 29 лет, в анамнезе герпесвирусная инфекция (HSV) и сифилис
- Впервые выявленная ВИЧ-инфекция, снижение количества CD4 ( $<200$  клеток/мм<sup>3</sup>) и высокая вирусная нагрузка
- Тест на HLA-B\*5701 негативный
- Начата терапия абакавиром, ламивудином и лопинавиром/р
- Сопутствующая терапия
  - *Валацикловир (длительный прием) начат до начала АРТ*
  - *Ко-тримоксазол начат одновременно с АРТ*

## Клинический случай №2 (продолжение)

- **День 8:** Пациент отметил боли в мышцах и субфебрилитет с максимальной температурой до 37.8°C
- **День 9:** Пациент отметил слабую сыпь с повышением температуры до 39°C приблизительно через 9 часов после утреннего приема препаратов
- **День 10:** Пациент отметил те же симптомы в то же время после приема препаратов, но температура повысилась до 38°C с миалгией меньшей степени выраженности
- **День 11:** Пациент был обследован в клинике
  - *Температура 37°C*
  - *Генерализованная мелкая уртикарная сыпь*
  - *Других симптомов нет*

# Клинический случай № 2 (продолжение)

## • Тактика ведения

- Отмечается угасание симптомов каждый день на фоне продолжения приема абакавира
- Угасание симптомов и негативный статус по HLA-B\*5701 позволяют предположить другую причину
- Рекомендовано продолжить прием абакавира под тщательным наблюдением и отмена ко-тримоксазола

## • Динамика состояния:

- Прием ко-тримоксазола прекращен на 11 день; пациент обследован в клинике на 12 и 13 день, тяжесть симптомов продолжала уменьшаться
- По поводу сыпи пациенту назначены топические стероиды и антигистаминные препараты.
- На 15 день сыпь и миалгии исчезли, температура нормализовалась, пациент продолжает прием абакавира, ламивудина и лопинавира/р

## • Заключение

- Аллергия на ко-тримоксазол

# Клинический случай №2: Альтернативный сценарий

- Пациент обследован на 12 и 13 день; симптомы сохраняются, но не прогрессируют
- Пациенту назначены топические стероиды и антигистаминные препараты по поводу сыпи
- На 15 день сыпь исчезла, но миалгии сохраняются; пациент жалуется на общую слабость
- **Тактика ведения**
  - *Отменить абакавир, если не обнаружено других причин возникновения симптомов; в данном случае невозможно полностью исключить реакцию гиперчувствительности*

## Клинический случай №2: Заключение

- Обсудите возможные причины сыпи и лихорадки когда пациент принимает сопутствующую терапию, включающую препараты, для которых известна возможность развития таких симптомов или аллергии, особенно если результат скринингового теста предполагает низкий риск развития РГЧ к абакавиру
- Однако, негативный тест на HLA-B\*5701 **не может** полностью исключить возможность развития РГЧ
  - *Если невозможно полностью исключить РГЧ к абакавиру, следует навсегда отменить абакавир, вне зависимости от результата теста*

## Клинический случай №3

- Мужчина 45 лет начал принимать абакавир, ламивудин, и бустированный фосампренавир
  - Статус HLA-B\*5701 неизвестен
- **День 5:** появилась рвота
- **День 6:** началась диарея; тошнота усугубилась с более частыми эпизодами рвоты
- **День 7:** Повышение температуры до 39°C, общая слабость; сохраняются симптомы со стороны ЖКТ без усугубления; тщательное обследование сыпи не выявило

# Клинический случай №3 (продолжение)

## • Тактика ведения

- *Навсегда прекратить прием абакавира*
  - *Начало в виде кумулятивной мультиорганной симптоматики указывает на высокую вероятность развивающейся РГЧ к абакавиру*

## • Динамика состояния

- *В течение 24 часов после прекращения приема абакавира температура нормализовалась и исчезли симптомы со стороны ЖКТ*

## • Заключение

- *У пациента развилась реакция гиперчувствительности к абакавиру*



## Клинический случай №3: Выводы

- **Сыпь** очень часто встречается при реакции гиперчувствительности; **однако** присутствие только сыпи не может служить основанием для диагноза РГЧ, так же как отсутствие сыпи не может быть основанием для исключения этого диагноза в присутствии других симптомов; сыпь может возникнуть позже и даже после отмены абакавира
- Наличие других симптомов помогает в установлении диагноза синдрома реакции гиперчувствительности

## Клинический случай №3: Выводы (продолжение)

- У пациента развилась мультиорганный симптоматика, включая общие симптомы и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта
- Симптомы появились не одновременно, но развивались по нарастающей
- Даже в отсутствие сыпи, симптомы, развившиеся у пациента, указывают на возможное развитие РГЧ к абакавиру

A thick red curved line arching across the top of the slide.

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

Дополнительная медицинская информация о препаратах компании ГлаксоСмитКляйн будет предоставлена по требованию. В случаях сообщения о нежелательных явлениях или претензии по качеству продукции обращаться представительство компании «GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ukraine» :  
02152, г. Киев, ул. П. Тычины, 1В;  
тел: +38044 585 51 85,  
факс +38044 585 51 92,  
электронный адрес: [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com)