

Побочные эффекты различных схем антиретровирусной терапии

Красавцев Е. Л.,
Мироненко Т. М.,
Козорез Е. И.,
Казначеева Е. П.

ГГМУ,
Гомельская областная
инфекционная
клиническая больница,
Гомель

ВИЧ-инфекция – это заболевание, включающее комплекс клинических синдромов, а также ряд различных ассоциированных заболеваний. Прогрессирующее снижение иммунитета со временем приводит к развитию оппортунистических инфекций и опухолей, в конечном счете, определяющих клинику СПИДа и летальный исход. Период от момента инфицирования до смерти больного различен, но в среднем, без лечения, составляет 10–12 лет [1, 2, 5].

В 1995–1997 гг. лечение ВИЧ-инфекции изменилось радикальным образом благодаря трем открытиям, сделанным почти одновременно. Во-первых, в 1995 г. ученым удалось показать, что на протяжении почти всей болезни скорость репродукции ВИЧ составляет не менее 1 млрд вирусных частиц в сутки. Стало ясно, что главной мишенью любого терапевтического воздействия должен быть сам вирус. Во-вторых, в начале 1996 г. был разработан количественный метод определения РНК ВИЧ в плазме, предназначенный для оценки прогноза и эффективности лечения. И, наконец, третьим открытием стали лекарственные средства: спустя десятилетия после открытия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы появились два новых класса препаратов – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы ВИЧ. С появлением новых препаратов у врачей появились и новые проблемы, в частности побочные эффекты антиретровирусной терапии [2, 5].

Существуют следующие группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) – зидовудин, ставудин, ламивудин

(эпивир), абакавир, диданозин, зальцитабин; комбинированные препараты класса НИОТ – комбивир (зидовудин + ламивудин), тризивир (зидовудин + ламивудин + абакавир); нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы – тенофовир; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) – невирапин, стокрин (ифавиренц), делавердин; ингибиторы протеазы (ИП) – индинавир, ритонавир, нелфинавир, калетра, санквинавир, ампренавир; ингибиторы слияния – фузеон [2, 5].

Зидовудин имеет следующие побочные эффекты – угнетение костного мозга: у 5–10 % пациентов развивается анемия, реже нейтропения; расстройства ЖКТ (краткосрочные), головные боли, изменение цвета ногтей. Ставудин может вызывать периферическую полинейропатию в 20 % случаев, панкреатит, лактацидоз с жировой дистрофией печени, тошноту, рвоту, боли в животе. Применение стокрина может проявиться сыпью у 10 % пациентов, редко тяжелой (<1 %), гепатотоксичностью, у 40 % пациентов легкими или умеренными симптомами со стороны ЦНС; обычно исчезающими со временем; у 3–10 % пациентов расстройства ЦНС служат показанием к отмене препарата, головокружение, патологические сновидения, сонливость, бессонница. Побочными эффектами нелфинавира являются: диарея, у 10–30 % пациентов в начале приема препарата диарея проходит без лечения; повышение активности трансаминаз. Ламивудин обладает минимальной токсичностью, редко может вызвать лактацитоз со стеатозом печени. Абакавир вызывает гиперчувствительные реакции (могут быть фатальными): лихорадка, сыпь, тошно-

та, рвота, недомогание или слабость, потеря аппетита. Побочными эффектами зальцитабина являются периферическая нейропатия, стоматит, лактацитоз со стеатозом печени – редкое, но опасное осложнение, токсичность увеличивается при сочетании со всеми НИОТ. Побочными эффектами диданозина являются панкреатит, периферическая нейропатия, тошнота, диарея, токсичность увеличивается при сочетании со всеми НИОТ. Невирапин вызывает сыпь в 15–30 % случаев, прекращение приема необходимо в 7 % случаев, редко – синдром Стивенса–Джонсона, повышение уровня трансаминаз, гепатит, возможно с некрозом печени. Делавердин может вызвать повышение трансаминаз, сыпь, головную боль. Ифавиренц вызывает сыпь в 5–10 % случаев, расстройства ЦНС, редко – синдром Стивенса–Джонсона, гепатит. Побочными эффектами индинавира являются: непереносимость со стороны ЖКТ в 10–15 % случаев, нефротоксичность в 10–20 % случаев, головная боль, гепатит, астения, головокружение, сыпь, привкус во рту, алопеция, сухость кожи, паронихии, повышение содержания непрямого билирубина. Ритонавир вызывает непереносимость со стороны ЖКТ в 20–40% случаев, парестезии, нарушение вкуса, повышение уровня трансаминаз. Нелфинавир вызывает диарею в 10–30 % случаев, повышение активности трансаминаз. Калетра может вызывать непереносимость со стороны ЖКТ, астению, гепатит [2, 5]. Существует класс-специфическая токсичность: для ННИОТ – гепатотоксичность, сыпь, расстройства ЦНС; ингибиторов протеазы – расстройства ЖКТ, липодистрофия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия [5].

Повышение уровня ферментов печени – одно из распространенных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, но установить его причину в большинстве случаев бывает крайне трудно, так как задействовано множество патологических механизмов. Гепатотоксичность, с одной стороны, может быть связана с прямым цитотоксическим эффектом антиретровирусной (АРВ) терапии, а с другой – с идиосинкразическим или иммуноаллергическим механизмом. Повышение ферментов печени сопровождается хронические гепатиты В и С. Наконец, воздействие алко-

ля, использование лекарственных препаратов для лечения вторичных заболеваний, развитие стеатогепатита, вызванного метаболическими синдромами (гиперлипидемия, диабет, ожирение), могут способствовать нарушениям функции печени [3].

Существуют следующие принципы комбинации групп препаратов для высокоактивной антиретровирусной терапии: 2 НИОТ + 1 ИП; 2 НИОТ + 1 ННИОТ; 3 НИОТ.

АРВ терапия позволяет восстановить функцию иммунной системы, уменьшить число осложнений, улучшить качество жизни и продлить жизнь ВИЧ-инфицированным [2].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить побочные эффекты различных схем АРВ-терапии, применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных в Гомельской областной инфекционной больнице.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Побочные эффекты изучались у 70 ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРВ терапию. Среди них было 42 (60 %) женщины и 28 (40 %) мужчин. Средний возраст составил (33±0,68) года. В стадии А2 (по классификации ВИЧ-инфекции, предложенной центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) в 1993 для подростков и взрослых) было 3 (4,3 %) человека, А3 – 3 (4,3 %) человека, В2 – 18 (25,7 %), В3 – 30 (43 %), С2 – 3 (4,3 %), С3 – 11 (15,7 %) человек. Не была установлена стадия у 2 (2,7 %) человек. Было рассмотрено 5 схем лечения: 1) комбивир + эфавир, 2) комбивир + нелвир, 3) комбивир + нелвир, 4) зидовудин + дивир + эфавир, 5) эфавир + эпивир + ставир. Лабораторные показатели: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты), биохимический анализ крови (общий билирубин, α-амилаза, мочевины, холестерин, АЛАТ) определялись общепринятыми методиками [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

51 больной находился на схеме: комбивир + эфавир. Среди них была 21 (42 %) женщина и 30 (58 %) мужчин. Средний возраст этих пациентов составил (32,5±0,69) года. Находились в стадии А2 3 (5,8 %) человека

(1 женщина и 2 мужчины), А3 – 2 (3,9 %) человека (2 женщины), В2 – 16 (31,3 %) человек (5 женщин и 11 мужчин), В3 – 20 (39,2 %) человек (9 женщин и 11 мужчин), С2 – 2 (3,9 %) мужчин, С3 – 8 (15,9 %) человек (4 женщины и 4 мужчины). Переносимость схемы антиретровирусной терапии была удовлетворительной. У трети пациентов регистрировали диспепсические проявления легкой степени тяжести, которые купировались в течение 2 месяцев. Также треть пациентов предъявляла жалобы на нарушения сна, утомляемость, усталость, нарушение внимания, которые прошли через 3–4 недели терапии.

До лечения у больных были следующие лабораторные показатели: эритроциты – $(4,14 \pm 0,078) \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $(137,15 \pm 2,6) г/л$, α -амилаза – $(11,97 \pm 1,28) мг/с. л$ у 42 обследованных; мочевины – $(4,48 \pm 0,22) ммоль/л$ у 45 обследованных; холестерин – $(4,15 \pm 0,14) ммоль/л$ у 25 обследованных, тромбоциты $(234,24 \pm 14,78) \times 10^9/л$ у 42 обследованных. Антитела к вирусу гепатита С (anti-HCVtot) выявлялись у 28 (54,9 %) человек (обследовано 47). У 7 человек (25 %) АЛАТ была выше нормы: умеренная активность регистрировалась у 3 (42,85 %) человек, минимальная активность – у 3 (42,85 %), высокая активность – у 1 (14,29 %). Уровень общего билирубина составил $(11,94 \pm 0,75) мкмоль/л$ у 26 обследованных, АЛАТ – $(0,2 \pm 0,04) мкат/л$.

Через 1 месяц от начала лечения содержание общего билирубина также оставалось в пределах нормы – $(16,77 \pm 3,25) мкмоль/л$ (обследовано 18 человек); АЛАТ – $(0,15 \pm 0,02) мкат/л$ у 18 обследованных. У 6 человек (33,33 %) АЛАТ была выше нормы: минимальной активностью регистрировалась у 5 (83,33 %), умеренная активность – у 1 (16,67 %). У 2 больных, у которых до лечения АЛАТ была выше нормы, её активность нормализовалась; но сохранялась минимальная активность у 3-х других пациентов и умеренная активность еще у 1-ого. Содержание α -амилазы у 33 обследованных через месяц лечения было $(10,2 \pm 0,71) мг/с. л$; мочевины – $(4,84 \pm 0,24) ммоль/л$; холестерина – $(3,8 \pm 0,24) ммоль/л$ (обследовано 8 больных), тромбоцитов – $(252,58 \pm 16,12) \times 10^9/л$ у 40 обследованных, эритроцитов составило $(4,15 \pm 0,06) \times 10^{12}/л$,

гемоглобина – $(138,06 \pm 2,24) г/л$ (49 обследованных).

Через 3 месяца у 4-х больных с выявленными anti-HCVtot уровень общего билирубина составил $(21,13 \pm 8,02) мкмоль/л$, АЛАТ – $(0,32 \pm 0,18) мкат/л$ (у 2-х пациентов регистрировалась минимальная и умеренная активность). Уровень α -амилазы был равен $(9,93 \pm 1,43) мг/с. л$ у 8 обследованных; мочевины – $(5,67 \pm 0,92) ммоль/л$; холестерина – $(4,12 \pm 0,5) ммоль/л$ у 4 обследованных, тромбоцитов – $(237,38 \pm 16,21) \times 10^9/л$ у 18 обследованных. Содержание в эти сроки эритроцитов было $(4,24 \pm 0,09) \times 10^{12}/л$, гемоглобина – $(140,52 \pm 3,34) г/л$ (25 обследованных).

Через 6 месяцев (обследовано 3 человека), содержание тромбоцитов составило $(277 \pm 26,5) \times 10^9/л$, эритроцитов – $(4,28 \pm 0,18) \times 10^{12}/л$, гемоглобина – $(142,44 \pm 6,47) г/л$ (9 обследованных).

У 19 человек, получающих данную схему лечения, маркеры вирусных гепатитов не выявлялись. Среди них до лечения лишь у 1 (5,26 %) был билирубин выше нормы. Содержание общего билирубина в эти сроки было $(11,6 \pm 1,34) мкмоль/л$, АЛАТ – $(0,09 \pm 0,01) мкат/л$ у 17 обследованных больных в эти сроки; только у 2 (11,76 %) пациентов АЛАТ была выше нормы. Через 1 месяц от начала лечения уровень билирубина был равен $(13,41 \pm 0,8) мкмоль/л$, АЛАТ – $(0,09 \pm 0,01) мкат/л$ (обследовано 14 больных); только у 1 (7,14 %) пациента стала расти АЛАТ. Через 3 месяца содержание билирубина у 3 обследованных в эти сроки также оставалась в пределах нормы ($(13,77 \pm 1,25) мкмоль/л$), как и АЛАТ ($(0,12 \pm 0,06) мкат/л$); лишь у одного больного сохранялась АЛАТ выше нормы.

До лечения у 11 человек была анемия, которая сохранялась через 1 месяц от начала лечения у 5 человек, и еще у 3 наблюдалось снижение гемоглобина и эритроцитов. Необходимо отметить, что у этих же больных продолжало отмечаться дальнейшее снижение этих показателей через 3 месяца от начала терапии. Через 3 месяца от начала лечения у ещё у одного пациента зарегистрировано снижение содержания гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови.

Смена терапии в результате появления побочных эффектов произошла у 13 пациен-

тов. У 3 больных была зарегистрирована тяжелая анемия, у 2 – тяжелая анемия и нейтропения, у 1 – тяжелая анемия с депрессией. Выраженные психические нарушения наблюдались у 3 пациентов, тяжелая депрессия – у 2. Сыпь с поражением кожи и слизистых была у 2 больных.

Четверо больных находились на схеме: комбивир + нелвир. Среди них были 1 (25 %) женщина и 3 (75 %) мужчин. Средний возраст был равен $(36,75 \pm 3,68)$ года. Находились все в стадии В3. До лечения у больных были следующие лабораторные показатели: эритроциты – $(3,9 \pm 0,09) \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $(128,5 \pm 2,95)$ г/л, общий билирубин – $(7,36 \pm 2,03)$ мкмоль/л, АЛАТ – $(0,175 \pm 0,06)$ мкат/л, α -амилаза – $(7,53 \pm 1,52)$ мг/с. л у 3 обследованных, мочевины – $(4,55 \pm 0,24)$ ммоль/л (4 обследованных), тромбоциты – $(179,76 \pm 14,8) \times 10^9/л$, (3 обследованных). Через 1 месяц от начала лечения содержание общего билирубина составило $(13,62 \pm 1,78)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), α -амилазы – $(8,9 \pm 2,25)$ мг/с. л, мочевины – $(5,02 \pm 0,73)$ ммоль/л, холестерина – $(3,75 \pm 1,05)$ ммоль/л (обследовано 2 пациента), тромбоцитов – $(311,16 \pm 87,13) \times 10^9/л$ (3 обследованных), эритроцитов – $(4,22 \pm 0,11) \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$), гемоглобина – $(141 \pm 3,87)$ г/л ($p < 0,05$). Через 3 месяца у одного обследованного больного в эти сроки уровень общего билирубина был $15,03$ мкмоль/л, АЛАТ – $0,08$ мкат/л, α -амилазы – 7 мг/с. л, мочевины – $6,7$ ммоль/л, тромбоцитов – $282,9 \times 10^9/л$, эритроцитов – $(4,35 \pm 0,14) \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$), гемоглобина – $(146,75 \pm 3,56)$ г/л ($p < 0,05$) (4 больных). Anti-HCVtot выявлялись у одного пациента, у которого до лечения была минимальная активность, через 1 месяц после лечения АЛАТ стала снижаться, а через 3 месяца нормализовалась. У остальных больных до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдался рост АЛАТ у того же человека и повышение этого показателя еще у 1. До лечения у 2 человек была анемия, у которых на фоне лечения показатели гемоглобина нормализовались.

Пять больных находились на схеме: дивир + эпивир + эфавир. Среди них была 1 (20 %) женщина и 4 (80 %) мужчин. Средний возраст был $(37,6 \pm 4,33)$ года. Находились в стадии В3 – 1 (20 %) человек, С3 – 1 (20 %),

В2 – 2 (40 %) и у 1 (20 %) не была определена стадия (не обследован иммунологически). До лечения у этих больных содержание общего билирубина было $(13,15 \pm 2,45)$ мкмоль/л, АЛАТ – $(0,2 \pm 0,06)$ мкат/л, α -амилазы – $(16,94 \pm 5,75)$ мг/с. л, мочевины – $(4,24 \pm 0,53)$ ммоль/л, холестерина – $(4,25 \pm 0,15)$ ммоль/л (обследовано 2 пациента), тромбоцитов – $(269,12 \pm 54,7) \times 10^9/л$ (5 обследованных) эритроцитов – $(4,58 \pm 0,12) \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $(150,4 \pm 4,72)$ г/л. Через 1 месяц от начала лечения уровень общего билирубина составил $(13,52 \pm 1,61)$ мкмоль/л, АЛАТ – $(0,2 \pm 0,1)$ мкат/л, α -амилазы – $(15,96 \pm 1,78)$ мг/с. л, мочевины – $(3,96 \pm 0,82)$ ммоль/л, тромбоцитов – $(212,94 \pm 15,15) \times 10^9/л$, эритроцитов – $(4,6 \pm 0,1) \times 10^{12}/л$, гемоглобина – $(152,4 \pm 3,2)$ г/л. Через 3 месяца у единственного обследованного в эти сроки больного тромбоциты увеличились до $260,1 \times 10^9/л$, эритроциты стали $5,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 169 г/л (до лечения эти показатели находились в пределах нормы). У трех пациентов выявлялись anti-HCVtot: у 1 больного до лечения содержание билирубина и у 2 активность АЛАТ были выше нормы. Через 1 месяц после лечения эти показатели нормализовались. У 2 больных, у которых не выявлялись маркеры вирусных гепатитов, до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдается нормализация этого показателя.

Пять больных, получали препараты по схеме: зидовудин + дивир + эфавир. Среди них были 1 (20 %) женщина и 4 (80 %) мужчин. Средний возраст этих больных составил $(31,6 \pm 1,63)$ года. Находились в стадии В3 – 3 (60%) человека, С2 – 1 (20%) человек и у 1 (20%) не была определена стадия. До лечения у этих больных содержание общего билирубина было $(15,7 \pm 0,98)$ мкмоль/л, АЛАТ – $(0,64 \pm 0,4)$ мкат/л, α -амилазы – $(17,44 \pm 4,43)$ мг/с. л, мочевины – $(4,7 \pm 0,9)$ ммоль/л у 4 обследованных; холестерина – $(3,26 \pm 0,12)$ ммоль/л у 3 обследованных, тромбоцитов – $(249,68 \pm 47,13) \times 10^9/л$, эритроцитов – $(4,22 \pm 0,16) \times 10^{12}/л$, гемоглобина – $(134,5 \pm 5,25)$ г/л. Через 1 месяц от начала лечения показатели стали следующими: общий билирубин – $(14,09 \pm 1,21)$ мкмоль/л у 4 обследованных; АЛАТ – $(0,15 \pm 0,07)$ мкат/л, также у 4 обследованных; α -амилаза – $(25,15 \pm 9,88)$ мг/с. л у 4 обследованных; моче-

вина – $(4,75 \pm 0,58)$ ммоль/л у 4 обследованных; холестерин – $(3,2 \pm 0,15)$ ммоль/л у 3 обследованных, тромбоциты – $(200,48 \pm 47,36) \times 10^9$ /л, эритроциты – $(4,27 \pm 0,18) \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – $(130,5 \pm 5,26)$ г/л. Anti-HCVtot выявлялись у 4 человек (80 %): до лечения у 2 активность АЛАТ была выше нормы, а через 1 месяц после лечения этот показатель нормализовался у этих больных, и возросла активность АЛАТ у другого больного. У одного больного до лечения гемоглобин был ниже нормы, а через 1 месяц еще больше снизился.

Пять больных получали схему эфавир + эпивир + ставир: 4 (80 %) женщин и 1 (20 %) мужчина. Средний возраст составил $(32 \pm 3,43)$ года. Находились в стадии В3 – 2 (40 %) человека, С3 – 2 (40 %) человека, А3 – 1 (20 %) человек. До лечения у больных содержание общего билирубина было $(18,31 \pm 4,22)$ мкмоль/л у 4 обследованных; АЛАТ – $(0,2 \pm 0,14)$ мкат/л (4 обследованных); α -амилазы – $(5,26 \pm 1,38)$ мг/с.л у 3 обследованных; мочевины – $(3,55 \pm 0,3)$ ммоль/л (4 обследованных); холестерина – $(4,46 \pm 0,9)$ ммоль/л (3 обследованных), тромбоцитов – $(187,02 \pm 7,42) \times 10^9$ /л, эритроцитов – $(3,46 \pm 0,13) \times 10^{12}$ /л, гемоглобина – $(113,6 \pm 4,7)$ г/л. Через 1 месяц от начала лечения уровень общего билирубина составил $(12,68 \pm 0,47)$ мкмоль/л (4 обследованных), АЛАТ – $(0,22 \pm 0,16)$ мкат/л (4 обследованных); α -амилазы – $(12,35 \pm 2,31)$ мг/с.л ($p < 0,05$) (4 обследованных); мочевины – $(35,62 \pm 1,46)$ ммоль/л (4 обследованных); холестерин – 5,1 ммоль/л у одного обследованного в эти сроки, тромбоцитов – $(224,6 \pm 26,49) \times 10^9$ /л (3 обследованных), эритроцитов – $(3,95 \pm 0,06) \times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$),

гемоглобина – $(130 \pm 1,41)$ г/л ($p < 0,05$) у одного больного с выявленными anti-HCVtot показатели биохимического анализа крови были без изменений. Среди остальных пациентов (4 человека) у 1 наблюдалась активность АЛАТ выше нормы и через 1 месяц лечения – дальнейший рост АЛАТ; общий билирубин был без изменений. У одного больного через 3 месяца от начала АРВ, находившегося на данной схеме стали наблюдаться следующие побочные эффекты: слабость в руках и ногах, отложение жира в области бедер, живота, похудение рук и ног. В связи с побочным действием ставудина данная схема была изменена на эпивир + эфавир + инвираса. у четверых больных до лечения регистрировалась анемия, через 1 месяц показатели гемоглобина и эритроцитов нормализовались.

■ ВЫВОДЫ

У ВИЧ-инфицированных, получающих различные схемы АРВ-терапии, через 1–6 месяцев лечения наблюдались единичные клинически выраженные побочные эффекты, приводящие к отмене или смене схемы АРВ-терапии. У больных, находившихся на схеме комбивир + нелвир, через 1 месяц от начала лечения достоверно увеличивалось содержание общего билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших эфавир + эпивир + ставир, через 1 месяц от начала лечения достоверно возрастала активность α -амилазы. У большинства больных с выявленными anti-HCVtot с наличием биохимической активности на фоне лечения показатели АЛТ нормализовались.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский [и др.] 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
2. Клинические стандарты (протоколы проведения) антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков / И. А. Карпов [и др.] – Минск: Белсэкс, 2005. – 130 с.
3. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию / В. Г. Канестри, А. В. Кравченко, Н. Ю. Ганкина, А. В. Мирошниченко, Ю. Р. Ситдыкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Научно-практический журнал. – 2006. – № 6. – С. 31–34.
4. Клинический анализ лабораторных данных / А. А. Чиркин // Медицинская литература, 2004. – 380 с.
5. Введение в антиретровирусную терапию / Модуль Гален № 8. – электр., дан. и прогр. (4,68МБ). – 2006. – электр. опт. диск. (CD-ROM).