Акимасол



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, овальной формы; на поперечном разрезе таблетки белого или почти белого цвета.

	1 таб.
абакавира сульфат	351 мг
что соответствует содержанию абакавира	300 мг
зидовудин	300 мг
ламивудин	150 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная - 199.8 мг, гипромеллоза Е15 - 3.2 мг, натрия карбоксиметилкрахмал - 58 мг, магния стеарат - 12 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 216 мг.

Состав водорастворимой пленочной оболочки: гипромеллоза Е5 - 21 мг, макрогол 6000 - 2.7 мг, полисорбат 80 - 0.3 мг, титана диоксид - 6 мг.

10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (9) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
90 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
120 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированное противовирусное средств. Абакавир, ламивудин и зидовудин - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, селективно подавляют репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Абакавир, ламивудин и зидовудин проходят последовательные стадии метаболизма с участием внутриклеточных киназ и превращаются в соответствующие 5’-трифосфаты (ТФ). Абакавир-ТФ, ламивудин-ТФ и зидовудин-ТФ являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Основное противовирусное действие активных веществ заключается в их способности встраиваться в виде монофосфата в синтезирующуюся ДНК ВИЧ, приводя к обрыву репликации. Сродство ламивудина, абакавира и зидовудина к ДНК- полимеразам клетки-хозяина гораздо ниже.

В полученных in vitro штаммах ВИЧ, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) - M184V, K65R, L74Vи Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру in vitro и in vivo формируется

медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в отношении 50% штаммов IC50 (в 8 раз относительно вируса "дикого" типа) требуются множественные мутации вирусного генома. Изоляты, устойчивые к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к действию ламивудина, залцитабина и/или диданозина, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Неэффективность комбинации абакавира, ламивудина и зидовудина в самом начале лечения обычно бывает обусловлена только одной мутацией - M184V, поэтому использование этой комбинации сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Фармакокинетика

При приеме внутрь ламивудин, абакавир и зидовудин быстро и хорошо всасываются из ЖКТ. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина после приема внутрь у взрослых составляет соответственно 80-85%, 83% и 60-70%.

V_d ламивудина, абакавира и зидовудина при в/в введении составляет среднем 1.3, 0.8 и 1.6 л/кг соответственно. Связывание ламивудина с основным белком плазмы крови, альбумином, незначительно (in vitro менее 36% сывороточного альбумина), фармакокинетика ламивудина носит линейный характер. Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-38%. По данным исследований invitro, абакавир в терапевтических дозах связывается с белками сыворотки примерно на 49%.

Ламивудин, абакавир и зидовудин проникают через ГЭБ и обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ). Отношение концентрации ламивудина и зидовудина в сыворотке к соответствующим концентрациям препаратов в СМЖ через 2-4 ч после приема внутрь составляет в среднем около 0.12 для ламивудина и 0.5 для зидовудина. По данным исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом AUC абакавира в СМЖ составляет 30-44% от AUC абакавира в плазме. В клиническом исследовании 1 фазы по изучению фармакокинетики абакавира показано, что через 1.5 часа после введения абакавира в дозе 300 мкг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ составляет 0.14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ увеличивается с 0.13 мкг/мл через 0.5-1 ч после его введения, до 0.74 мкг/мл через 3-4 ч. Таким образом, даже если концентрация абакавира в СМЖ через 4 ч после его введения в дозе 600 мг 2 раза/сут и не достигает максимума, она превышает IC50 (0.8 мкг/мл или 0.6 мкмоль/л) примерно в 9 раз.

Абакавир преимущественно метаболизируется в печени, только 2 % от принятой дозы выводится в неизмененном виде почками. У человека абакавир метаболизируется, в основном, под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'- карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5’- глюкуронида, которые составляют около 66% от общего количества, выделяемого через почки препарата.

Ламивудин выводится в неизмененном виде путем почечной экскреции.

Зидовудии, в основном, метаболизируется в печени. Основным метаболитом зидовудина в плазме крови и моче является 5’-глюкуронид зидовудина, который выводится почками и составляет примерно 50-80% от принятой дозы. Другим метаболитам зидовудина при парентеральном введении является 3'-амино-3'-дезоксигимидин (АМТ).

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5-7 ч. Средний системный клиренс ламивудина составляет около 0.32 л/ч кг, большую часть его занимает почечный клиренс (более 70%), осуществляемый посредством системы транспорта органических катионов. В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек концентрация зидовудина в плазме крови повышена

Средний $T_{1/2}$ абакавира составляет около 1.5 ч. После многократного приема абакавира в дозе 300 мг внутрь 2 раза/сут значимая кумуляция не наблюдается. Выведения абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83% введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и в неизмененном виде, оставшееся количество выводится через кишечник.

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было покачано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина вследствие снижения почечного клиренса. Также было показано, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек повышена концентрация зидовудина в плазме крови. Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2% его выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек.

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC абакавира в среднем в 1.89 раза и увеличении $T_{1/2}$ абакавира в 1.58 раза. Нарушение функции печени не влияет на значение AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения снижается.

Показания к применению:

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в составе антиретровирусной терапии.

Относится к болезням:

- ВИЧ-инфекция
- Инфекции

Противопоказания:

Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд- Пью); печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью); нарушение функции почек (КК<50 мл/мин); выраженное снижение содержания нейтрофилов (менее 0.75×10^9л) или концентрации гемоглобина (менее 7.5 г/дл, или 4.65 ммоль/л) из-за содержания зидовудина; возраст до 12 лет (в связи с отсутствием возможности коррекции дозы); масса тела менее 40 кг.

С осторожностью

Угнетение костномозгового кроветворения (при концентрации гемоглобина менее 9 г/л (5.59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов в крови менее 1.0×10^9/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина (при развитии этих нежелательных реакций абакавир, зидовудин и ламивудин применяют в виде отдельных препаратов); панкреатит (в т.ч. в анамнезе); гепатомегалия, гепатит, любые факторы риска заболеваний печени; наличие факторов риска развития ИБС; пациенты пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Для приема внутрь. Разовую дозу комбинированного лекарственного средства принимают 2 раза/сут.

Если масса тела подростка или взрослого ниже 40 кг данную комбинацию не применяют, поскольку доза каждого действующего вещества фиксирована и снижение дозы для каждого действующего вещества в отдельности невозможно.

При нарушениях функции печени и/или почек требуется коррекция режима дозирования.

Побочное действие:

Симптомы реакции гиперчувствительности (РГЧ)

Со стороны системы кроветворения: лимфопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвления в полости рта, повышение показателей функциональных проб печени, печеночная недостаточность.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь (макуло-папулезная или уртикарная).

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, редко - миолиз, артралгия, повышение активности КФК.

Прочие: повышение температуры тела, чувство усталости, недомогание, отек, лимфаденопатия, понижение АД, конъюнктивит, анафилаксия.

При появлении любых из перечисленных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для исключения реакции гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, повторное назначение комбинации абакавир+ламивудин+зидовудин или других препаратов, содержащих абакавир, строго противопоказано.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Абакавир

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, тошнота, рвота, диарея; редко - панкреатит.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь (без системных симптомов); очень редко - экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: часто - повышение температуры тела, апатия, чувство усталости.

Ламивудин

Со стороны системы кроветворения: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; очень редко - парестезии, периферическая невропатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея; нечасто - временное повышение АСТ, АЛТ; редко - повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, поражения мышц; редко - рабдомиолиз.

Прочие: часто - чувство усталости, недомогание, повышение температуры.

У некоторых пациентов, которые получали комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдалось перераспределение/накопление жировой ткани в организме. Частота этого явления зависит от многих факторов, в т.ч. от комбинации антиретровирусных препаратов.

Зидовудин

Со стороны системы кроветворения: часто- анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при применении зидовудина в высоких дозах (1200–1500 мг/сут), у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток $CD4^+$ менее 100/мкл. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина B_{12} в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином. Нечасто - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - истинная эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко- лактацидоз, анорексия; перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов).

Со стороны психики: редко - тревога и депрессия.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение; редко - бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна - макулярный отек, амблиопия, фотофобия.

Со стороны органа слуха: вертиго, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка; редко - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота; часто - рвота, боль в животе и диарея, повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина; нечасто - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, диспепсия, панкреатит, поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - сыпь и зуд; редко - пигментация ногтей и кожи, потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; нечасто - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: редко - гинекомастия.

Аллергические реакции: редко - крапивница.

Прочие: часто - общее недомогание; нечасто - лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко - озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения данной комбинации у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Имеются данные исследований о влиянии абакавира, ламивудина и зидовудина на развитие плода у животных. Поэтому во время беременности препараты, содержащие данную комбинацию применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода.

Влияние абакавира, ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин до настоящего времени не изучено. В отношении зидовудина показано, что его применение у мужчин не влияет на число, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, его метаболиты и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лекарственное взаимодействие, обусловленное наличием абакавира

Метаболизм абакавира нарушается при одновременном приеме с *этанолом*, что приводит к увеличению AUC абакавира приблизительно на 41%. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти данные не расцениваются как клинически значимые. Абакавир не оказывает влияния на метаболизм этанола.

В исследовании фармакокинетики препаратов при одновременном приеме абакавира (в дозе 600 мг 2 раза/сут) и *метадона* отмечалось уменьшение C_{max} абакавира на 35% и уменьшение времени достижения C_{max} на 1 ч, однако AUC осталась неизменной. Изменения фармакокинетики абакавира не были признаны клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний общий клиренс метадона на 22%. Это изменение не было признано клинически значимым у большинства пациентов, однако иногда может возникать необходимость в коррекции дозы метадона.

Лекарственное взаимодействие, обусловленное наличием ламивудина

Прием триметоприма/сульфаметаксозола 160 мг/800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40%, что обусловлено наличием *триметоприма*. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется.

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование *залцитабина* при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется применение в сочетании с залцитабином.

Взаимодействие, обусловленное наличием зидовудина

Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику *атоваквона*. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атоваквон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, C_{max} в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500–600 мг/сут и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атоваквоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме *кларитромицина* в форме таблеток. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 ч.

У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с *фенитоином*, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают комбинацию зидовудин+ламивудин и фенитоин.

По некоторым данным, *пробенецид* увеличивает средний $T_{1/2}$ зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и *рифампицина* AUC зидовудина уменьшается на 48±34%. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования *ставудина* при их одновременном применении. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение ставудина и комбинации зидовудин+ламивудин.

Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как *рибавирин*, могут in vitro снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Наблюдалось нарастание анемии, вызванной рибавирином при включении зидовудина в комплексную терапию ВИЧ-инфекции. Не рекомендуется применять зидовудин в сочетании с рибавирином в связи с увеличением риска развития анемии.

Одновременное применение зидовудина и *доксорубицина* не рекомендуется из-за взаимного ослабления активности каждого из лекарственных средств in vitro.

При одновременном применении с *флуконазолом* наблюдается увеличение AUC зидовудина на 74% за счет ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

При одновременном применении с *вальпроевой кислотой* наблюдается увеличение AUC зидовудина на 80% за счет ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс способны изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с комбинацией зидовудин+ламивудин, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможное лекарственное взаимодействие.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение *пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина В, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина)* также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении комбинации зидовудин+ламивудин и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Т.к. у некоторых пациентов, несмотря на применение комбинации, могут развиться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной терапии с целью профилактики инфекций. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

Применение препаратов, содержащих данную комбинацию связано с риском развития реакциии гиперчувствительности (РГЧ), характеризующейся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ может угрожать жизни и в редких случаях при неоказании соответствующего лечения могут привести к летальному исходу. Риск развития РГЧ при применении данной комбинации значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Однако РГЧ на абакавир были отмечены с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.

До начала терапии комбинацией следует провести исследование на наличие аллеля HLA-B*5701 и также до возобновления терапии данной комбинацией у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.

Не рекомендовано применение у пациентов с аллелем HLA-B*5701, если у пациентов, у которых была заподозрена РГЧ во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир, независимо от статуса в отношении аллеля HLA-B*5701.

У всех пациентов, получающих терапию данной комбинацией, клинический диагноз подозреваемой РГЧ должен оставаться основой для принятия клинического решения.

При подозрении на РГЧ терапия данной комбинацией должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии данной комбинацией после возникновения РГЧ может привести к угрожающей жизни ситуации.

Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир после подозреваемой РГЧ на абакавир, может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов, которые могут включать угрожающую

жизни артериальную гипотензию и смерть.

При рассмотрении вопроса о возобновлении терапии абакавиром после прекращения лечения любым препаратом, содержащим абакавир по любой причине должна быть установлена причина прекращения терапии вне зависимости от носительства пациентом аллеля HLA-B*5701. Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препаратов, содержащих данную комбинацию, а также любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

Если РГЧ исключена, возможно возобновление терапии данной комбинацией. В редких случаях у пациентов, прекративших применение абакавира по причинам, отличным от симптомов РГЧ, также отмечалось развитие угрожающих жизни реакций в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление терапии данной комбинацией или другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, должно осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в т.ч. с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов, включая абакавир. ламивудин и зидовудин, или их комбинаций. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации, в особенности у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая определенные лекарственные препараты и алкоголь). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Применение данной комбинации необходимо приостановить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активностей аминотрансфераз), симптоматической гиперлакгатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активности аминотрансфераз.

Исследования in vitro и in vivo показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Выли зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Выли зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратима лишь частично, и улучшение может наступить лишь через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии.

Концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

В период лечения необходимо тщательно мониторировать гематологические показатели.

При появлении симптомов или лабораторных признаков панкреатита лечение следует немедленно прекратить.

У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной АРТ. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. При ухудшении состояния функции печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановления или отмены приема данной комбинации.

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную АРТ, повышен риск развития серьезных и смертельно опасных побочных реакций со стороны печени. В случае сопутствующего применения противовирусной терапии гепатита В или С, следует обратиться к инструкциям по применению данных лекарственных препаратов. При отмене лечения у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять вирусную нагрузку, т.к. возможен рецидив гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени.

Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене ламивудина могут возникать клинические и лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены данной комбинации у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. Если зидовудин уже включен в схему комбинированной антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе.

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии ее проведение может активизировать воспалительный процесс и привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейса, полимиозит и синдром Гийена- Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Применение данной комбинации или других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих заболеваний.

Несмотря на то, что этиология остеонекроза является многофакторной (включая прием ГКС, употребление алкоголя, тяжелую иммунносупрессию, высокий ИМТ), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям половых контактах и контаминации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Следует с осторожностью назначать антиретровирусную терапию, включающую абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ИБС. Необходимо принятие всех мер для минимизации модифицируемых факторов риска (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение).

Пациентов следует предостеречь от самолечения любыми препаратами.

Данную комбинацию не следует применять с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина.

Применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Источник: http://drugs.thead.ru/Akimasol