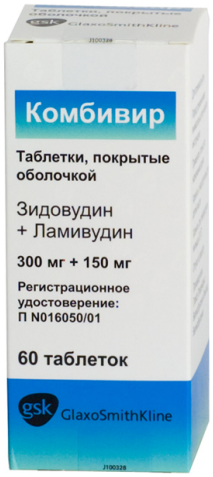
Инструкция по применению
Комбивир таблетки покрытые оболочкой N60

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Великобритания
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Зидовудин+Ламивудин
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 300 мг+150 мг

Описание

Противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ

Действующее вещество

Зидовудин+Ламивудин

Состав

зидовудин 300 мг ламивудин 150 мг Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 269.62 мг, кремний коллоидный безводный 2.25 мг, магния стеарат 5.63 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 22.5 мг. Состав пленочной оболочки: опадрай белый (гипромеллоза 59.75 %, титана диоксид 31.25 %, макрогол 400 8 %, полисорбат 80 1 %) 16.9 - 20.6 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Прием комбинированного препарата ламивудин/зидовудин эквивалентен приему натощак ламивудина и зидовудина по отдельности. Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из ЖКТ. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80–85%, а зидовудина - 60–70%. После приема комбинации ламивудин /зидовудин внутрь Cmax ламивудина и зидовудина отмечались через 0.75 (0.5-2) ч и

0.5 (0.25-2) ч и составили 1.5 (1.3-1.8) мг/мл и 1.8 (1.5-2.2) мг/мл соответственно. Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC) и T1/2 после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась. Прием размельченных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100% размельченной таблетки. При в/в введении средний Vd для ламивудина и зидовудина составляет 1.3 и 1.6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина in vitro). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34–38%. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством их замещения в местах связывания с белками маловероятно. Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после перорального приема отношение между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляет в среднем 0.12 и 0.5 соответственно. Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболическое взаимодействие ламивудина маловероятно ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови. 5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50–80% принятой дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. T1/2 ламивудина составляет 5–7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0.32 л /ч×кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием катионной транспортной системы. При в/в введении зидовудина средний T1/2 составляет 1.1 ч, а средний системный клиренс - 1.6 л/ч×кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0.34 л/ч×кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Фармакокинетика в особых клинических случаях У детей в возрасте старше 5–6 мес фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема препарата во всех изученных дозировках у взрослых и детей, его биодоступность составляет 60–74%, в среднем 65%. Cmax составляет 4.45 мкМ (1.19 мкг/мл) после приема 120 мг/м2 зидовудина в форме раствора и 7.7 мкМ (2.06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/м2. Доза 180 мг/м2 4 раза/сут приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC24 10.7 ч×мкг/мл), как и прием 200 мг 6 раз/сут у взрослых (AUC24 10.9 ч×мкг/мл). В исследовании у шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг/м2 3 раза/сут и

после перехода на дозу 180 мг/м2 2 раза/сут. Системная экспозиция (AUC и Cmax) в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же). В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55–65%) была снижена у детей в возрасте до 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей, как у взрослых, к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 мес до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/сут. После приема этой дозы AUC0-12 достигает 3800–5300 нг×ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами. Вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с КК менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция дозы требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Показания

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг с прогрессирующим иммунодефицитом (содержание CD4+-клеток менее 500 в 1 мм3).

Способ применения и дозы

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования. Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется дробить таблетки и добавлять их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно. Лечение препаратом должен проводить врач, имеющий опыт терапии ВИЧ-инфекции. Рекомендуемая доза препарата для взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг составляет 1 таб. 2 раза/сут, для детей с массой тела от 21 до 30 кг - по 0.5 таб. утром плюс 1 таб. вечером, для детей с массой тела от 14 до 21 кг - по 1/2 таб. 2 раза /сут. Детям с массой тела менее 14 кг, а также в тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (КК менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. У пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции печени препарат следует применять с осторожностью. При снижении содержания гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее 1.0×109/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении комбинированного препарата невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Противопоказания

Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее 0.75×109/л) или анемии (гемоглобин менее 75 г/л или 4.65 ммоль/л), повышенная чувствительность к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Не рекомендуется применять препарат в первые 3 месяца беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, препарат можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. У новорожденных и младенцев, которые во время беременности матери или родов подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено незначительное транзиторное повышение концентрации лактата в крови. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и другой неврологической патологии. В целом, для детей, матери которых во время беременности принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, польза от снижения риска вертикальной передачи ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов. ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется грудное вскармливание в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ. Поскольку ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание запрещено.

Побочные действия

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать побочные эффекты. В отношении многих побочных эффектов неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. В состав препарата входят ламивудин и зидовудин, поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих компонентов. Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и Ламивудин Со стороны системы кроветворения: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения, очень редко - истинная эритроцитарная аплазия. Аллергические реакции: редко - ангионевротический отек. Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия, редко - лактацидоз, перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов). Со стороны нервной системы: часто - головная боль, очень редко - парестезии, имеются сообщения о периферической невропатии. Со стороны дыхательной системы: часто - кашель. Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, нечасто - транзиторное повышение

активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), редко - панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы, гепатит. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь, алопеция. Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, мышечные нарушения, редко - рабдомиолиз. Прочие: часто - усталость, общее недомогание, лихорадка. 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 B12 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Поскольку препарат содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любое взаимодействие, характерное для каждого из его компонентов. Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином невелика, т.к. только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат почти полностью выводится почками в неизмененном виде. Зидовудин также в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина. Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению времени воздействия зидовудина на 13% и к увеличению его Cmax в плазме на 28%. Однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина. Взаимодействие, обусловленное наличием ламивудина Ламивудин преимущественно выводится с помощью органических катионов транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия комбинации зидовудин+ламивудин с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения. Одновременный прием ламивудина и триметоприма (одного из компонентов препарата ко-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40% при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и комбинации зидовудин+ламивудин у пациентов с почечной недостаточностью. Совместное применение ламивудина и ко-тримоксазола в высоких дозах для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучалось и его следует избегать. Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном применении. Таким образом, не рекомендуется применять препарат в комбинации с залцитабином. Из-за сходства ламивудина с эмтрицитабином применение данной комбинации препаратов для терапии ВИЧ-инфекции не рекомендуется. Клинически значимое взаимодействие с ранитидином маловероятно. Ранитидин лишь частично выводится почечной системой транспорта органических катионов. Коррекция доз препаратов не требуется. In vitro ламивудин угнетает процесс внутриклеточного фосфорилирования кладрибина, таким образом, есть риск снижения эффективности кладрибина при одновременном применении с ламивудином в клинической практике. Некоторые клинические находки также подтверждают возможность взаимодействия ламивудина с кладрибином. Одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется. 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%, Cmax 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 T1/2 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 зидовудин+ламивудин, 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

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов. Несмотря на прием комбинации зидовудин+ламивудин или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции. Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в т.ч. комбинацией зидовудин+ламивудин, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата с другими препаратами при их сопутствующем приеме. У пациентов, получающих зидовудин,

возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной за счет нейтропении). Эти явления чаще наблюдаются при назначении зидовудина в высоких дозах (1200–1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому в период лечения препаратом необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4–6 недель от начала терапии. У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекции показатели крови рекомендуется контролировать не реже 1 раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем - не реже 1 раза в месяц. У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. В данной ситуации общий анализ крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1–3 мес. Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например, при уровне гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1×109/л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. При появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение активности биохимических маркеров) лечение препаратом необходимо немедленно прекратить. Аналоги нуклеозидов следует применять с осторожностью у всех пациентов (особенно тучных женщин) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии печени (включая некоторые лекарственные препараты и этанол). Повышенному риску подвергаются пациенты с коинфекцией гепатитом С, получающие терапию препаратами интерферона альфа и рибавирина. Применение аналогов нуклеозидов следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности аминотрансфераз). У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение /накопление жировой ткани, включая центральный тип ожирения, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности. Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты, относящиеся к ингибиторам протеазы и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, данные свидетельствуют о

существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в отношении способности вызывать эти побочные эффекты. Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию, например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно, сипергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. При применении комбинации зидовудин+ламивудин и другой антиретровирусной терапии возможность развития оппортунистических инфекций сохраняется. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением специалиста по лечению ВИЧ-инфекции. В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмоцистная пневмония. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. На фоне синдрома иммунного восстановления возможно также формирование аутоиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена-Барре). Время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение. В случае появления мышечной слабости, дрожи, тремора, гиперактивности пациентам рекомендуется незамедлительно уведомить лечащего врача. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, поскольку в редких случаях возможно обострение гепатита при отмене ламивудина. Необходимо проводить мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В в течение 4 месяцев после отмены препарата. Риск серьезных, вплоть до летальных, осложнений со стороны печени повышается у пациентов с гепатитом В или С. Пациенты с предшествовавшими заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенный риск нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и нуждаются в наблюдении в соответствии с принятыми стандартами. При очевидном ухудшении течения заболевания печени у данной группы пациентов необходимо принять решение о перерыве или прекращении терапии. Усугубление

анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина. Развитие остеонекроза обусловлено действием множества факторов (в т.ч. прием ГКС, злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносупрессия, высокий ИМТ), в частности, случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с поздними стадиями ВИЧ и/или длительной комбинированной антиретровирусной терапией. Данной категории пациентов следует рекомендовать обратиться к специалисту в случае появления суставных болей, скованности и тугоподвижности в суставах. Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов проявляют способность вызвать митохондриальные повреждения in vitro и in vivo. Имеются данные о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных младенцев, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в период внутриутробного развития и/или постнатально. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления: гематологические нарушения - анемия, нейтропения, метаболические нарушения - повышение концентрации лактата и липазы. Данные явления в основном носили транзиторный характер. Отмечались отдаленные неврологические проявления (гипертонус, судорожный синдром, поведенческие расстройства). В настоящий момент неизвестно, являются ли неврологические нарушения стойкими или транзиторными. Дети, подвергавшиеся воздействию аналогов нуклеотидов и нуклеозидов в период внутриутробного развития, в случаях проявления соответствующей симптоматики нуждаются в клиническом наблюдении и обследовании для диагностики митохондриальной дисфункции. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.