

ИВАН ЛАМБЕВ

SELECTA MEDICAMENTORUM

Справочник за лекари, фармацевти и зъболекари



София • 2017

Доц. Ламбев, поздравявам Ви! За първи път ми попада толкова *актуален, пълен, подробен и всеобхватен* *лекарствен справочник* (*Selecta medicamentorum*, 2015). Повечето досега излизаха безвъзвратно овехтяли още преди отпечатването им. Във Вашето томче нарочно потърсих най-новите медикаменти – тези, за които съвсем наскоро сме говорили с медицинските представители на фармацевтичните фирми или предстои да говорим на презентациите през следващите една-две седмици и с радост ГИ ОТКРИХ!

Поклон! *Намерили сте начин да обедините потребностите на науката и практиката с отговор на въпросите кога, какво, как, по какъв начин и защо по въпросите на лекарствата в една стройна система, в която има място не само за медикаментите, но и за хранителните добавки, за ваксините и пр. Дано колегите разберат какво им предлагате.*

Д-р Георги КИРЯКОВ (e-mail от 14.02.2016: 23:17)

© SELECTA MEDICAMENTORUM

© Трето актуализирано и първо електронно издание

© Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев: 2005, 2015, 2017

© Техническа редакция: доц. д-р Иван Ламбев, дм



SELECTA MEDICAMENTORUM Второ основно преработено издание

© Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, 2005 и 2015 г.

© Техническа редакция: доц. д-р Иван Т. Ламбев

Рецензент: Чл. кор. проф. д-р М. Власковска, дмн

Коректор: Маг. фарм. Калина Василева

© Издател: Сдружение "ПНР" – София

Печат: "Скала Принт" ООД – София

ISBN – 978-619-90504-0-8

Формат: 12.5 x 18.5 см. Страници: 1079.

Поръчка: E-mail: kvasilev@apnr.eu

Моб. тел: 0888 815 608 и 0887 430 795

Всички права са запазени! Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен, механичен или друг начин) и разпространявана под каквато и да е форма без изричното писмено разрешение на автора.

ПРЕДГОВОР

Настоящото трето издание на SELECTA MEDICAMENTORUM съдържа лекарствени продукти, регистрирани у нас съгласно базата данни на ИАЛ (вкл. Позитивните списъци) и регистрираните по централизирана процедура от ЕМА лекарства, а в отделни случаи от FDA и упълномощени органи на други държави. Освен това са подбрани много фитопрепарати, хранителни (ХД) и други биологично активни добавки (БАД), хомеопатични продукти (ХПП) и медицински изделия (МИ), чийто общ брой надхвърля 7000. Означените със **звездичка (*)** продукти не са регистрирани у нас или са прекратени техните разрешения за употреба.

СЕЛЕКЦИЯТА е направена въз основа на лекарства, важни за лечение преди всичко на социално значими заболявания. Тя е съчетана с рационално ползване на съвременни литературни източници и 45-годишен преподавателски опит, изграждащ в случая **разбирането и усещането за същественото** в областта на фармакологията и фармакотерапията.

ОСНОВНАТА ЦЕЛ на SELECTA MEDICAMENTORUM е: (1) Да улесни колегите медици (хуманни, дентални) и фармацевти в **бързото ориентиране** сред лавинообразно нарастващия **арсенал от лекарства**. (2) Да разгледа представените продукти **съобразно АТС класификацията** на СЗО. (3) Да **надгради и обнови** тази класификация с рационални фармакологични и фармакотерапевтични допълнения. (4) Да даде информация относно рисковите категории за бременност и кърмене, а също за дозирането на по-често използваните препарати в детската възраст. (5) Да информира колегите за редица полезни фитопродукти, МИ, ХД и ХПП.

С **ГЛАВНИ БУКВИ** са изписани **международните непатентни наименования (INN)** на лекарствата, по-известни като генерични. Следват **търговските наименования** на съответните продукти (означени с болдирано кръгче), притежателите на разрешението за тяхната употреба, лекарствените форми и опаковки. В обобщен вид следват действието (**▲**), кинетиката (**▼**), показанията, дозовите режими при възрастни и деца, клинично значимите взаимодействия, нежеланите реакции и противопоказанията на лекарствата. За голям брой лекарства, за които в научната литература съществуват данни, са отбелязани рисковите категории за бременност (съобразно възприетите от FDA критерии) и лактация (кърмене):

Рискова категория за бременност (PRC)	Рискова категория за лактация (LRC)
A: контролирани изследвания изключват тератогенен риск	L1: напълно безопасно лекарство
B: няма доказателства за тератогенност при хора	L2: безопасно лекарство
C: доказана е тератогенност при опитни животни	L3: умерено безопасно лекарство
D: доказана е тератогенност при животни и хора	L4: рисково лекарство
X: лекарството е абсолютно противопоказано	L5: лекарството е абсолютно противопоказано

В приложението са включени: дозиране на избрани лекарства при деца, имунизационен календар, основни лекарствени несъвместимости, терапевтични плазмени концентрации на често мониторирувани лекарства, рецептура на лекарствените форми, основна литература, азбучен указател (Index Pharmacorum). **Осъществява се текущо допълване, обновяване и осъвременяване на справочника в Web сайта www.medpharm-sofia.eu и репозиториума на ЦМБ при МУ – София** (респ. в сайта на столичния медицински университет).

SELECTA MEDICAMENTORUM е **АДРЕСИРАН** към общопрактикуващи лекари (GP) и специалисти, фармацевти (вкл. пом.-аптекари), дентални медици и студенти от горните курсове на медицинските университети у нас. Той съдържа полезна информация също за микробиолози, фармаколози; мениджъри на болници, аптеки, РЗОК и НЗОК; представители на наши и чуждестранни фармацевтични фирми; специалисти по фармакотерапевтичен софтуер; членове на различните комисии за лекарствата към ИАЛ; съдебни здравни експерти; депутати и служители на МЗ и МС, работещи в областта на здравеопазването. Той е подходящ за **безплатно** инсталиране на компютри, таблети и смартфони за бърза и прецизна **on line справка**.

Приканваме представителите на фармацевтични компании, работещи у нас към активен взаимен контакт, за да може информацията в настоящия справочник да бъде още по-пълна, по-прецизна и своевременно да се обновява.

Отбелязваме факта, че разработването и актуализирането на SELECTA MEDICAMENTORUM, неговото въвеждане и поддържане в Интернет в този му вид се осъществява и спонсорира изцяло от автора. То е специален електронен дар за работещите при трудни условия в РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ лекари, фармацевти, зъболекари, студенти от медицинските университети, пом.-фармацевти, акушерки, медицински сестри, рентгенови лаборанти, ерготерапевти и др.

С благодарност **очакваме критики, отзиви и препоръки**, а също **спонсори** за издаване на книгата.

Доц. д-р Иван ЛАМБЕВ, дм (itlambev@mail.bg; www.medpharm-sofia.eu)

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР	3
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И СИМВОЛИ	4
A: ХРАНОСМИЛАТЕЛНА СИСТЕМА И МЕТАБОЛИЗЪМ (ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM)	12
A01 СТОМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	12
A02 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРАЦИДИТЕТ И СРОДНИ НАРУШЕНИЯ	21
A03 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛНИ СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ	30
A04 АНТИЕМЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	35
A05 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЖЛЪЧКА И ЧЕРЕН ДРОБ	37
A06 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОНСТИПАЦИЯ	40
A07 АНТИДИАРИЧНИ И ЧРЕВНИ АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА	46
A08 ЛЕКАРСТВА ПРОТИВ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ	51
A09 ЛЕКАРСТВА, ПОДОБРЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАНЕТО	53
A10 АНТИДИАБЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	54
A11 ВИТАМИНИ (СЪС ИЛИ БЕЗ МИНЕРАЛИ)	68
A12 МИНЕРАЛНИ ДОБАВКИ	80
A14 АНАБОЛНИ ПРЕПАРАТИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ	84
A16 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА И МЕТАБОЛИЗМА	
B: КРЪВ И КРЪВОТВОРНИ ОРГАНИ (BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS)	92
B01 АНТИТРОМБОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	92
B02 АНТИХЕМОРАГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	107
B03 АНТИАНЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА	117
B05 КРЪВНИ БИОПРОДУКТИ И ПЕРФУЗИОННИ РАЗТВОРИ	127
C: СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА (CARDIOVASCULAR SYSTEM)	153
C01 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	153
C02 АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА	168
C03 ДИУРЕТИЦИ	175
C04 ПЕРИФЕРНИ ВАЗОДИЛАТОРИ	181
C05 ВАЗО (АНГИО) ПРОТЕКТОРИ	182
C07 БЕТА-БЛОКЕРИ	187
C08 КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ	195
C09 ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА	200
C10 АНТИДИСЛИПИДЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА	217
D: ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА (DERMATOLOGICAL DRUGS)	227
D01 АНТИМИКОТИЦИ ЗА ДЕРМАТОЛОГИЧНА УПОТРЕБА	227
D02 ОМЕКЧАВАЩИ И ПРОТЕКТИВНИ ЛЕКАРСТВА	232
D03 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАНИ И ЯЗВИ	234
D04 ПРОТИВОСЪРБЕЖНИ ЛЕКАРСТВА	237
D05 АНТИПСОРИАТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	238
D06 ПРОТИВОМИКРОБНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ	239
D07 ГЛЮКОКОРТИКОИДИ ЗА ДЕРМАТОЛОГИЧНА УПОТРЕБА	243
D08 ДЕРМАТОАНТИСЕПТИЦИ	250
D10 ПРЕПАРАТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ	256
D11 ДРУГИ ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	259
G: ПИКОЧО-ПОЛОВА СИСТЕМА И ПОЛОВИ ХОРМОНИ (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONS)	262
G01 ГИНЕКОЛОГИЧНИ АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА И АНТИСЕПТИЦИ	262
G02 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ГИНЕКОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА	265
G03 ПОЛОВИ ХОРМОНИ И ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ПОЛОВАТА СИСТЕМА	272
G04 УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	293

Н: ХОРМОНАЛНИ ПРЕПАРАТИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ, без полови хормони и инсулини (SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, excl. sex hormones and insulins)

H01	ХОРМОНИ НА ХИПОФИЗАТА И ХИПОТАЛАМУСА	303
H02	КОРТИКОСТЕРОИДИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ	310
H03	ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА	315
H04	ПАНКРЕАТИЧНИ ХОРМОНИ	319
H05	ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ КАЛЦИЕВАТА ХОМЕОСТАЗА	319

Ж: АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ (ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE) 322

J01	АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА	322
J02	АНТИМИКОТИЦИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ	367
J04	АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА	372
J05	АНТИВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ	378
J06	ИМУННИ СЕРУМИ И ИМУНОГЛОБУЛИНИ	396
J07	ВАКСИНИ	401

Л: АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ ЛЕКАРСТВА (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS) 419

L01	АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	419
L02	ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ НА НЕОПЛАСТИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ	461
L03	ИМУНОСТИМУЛАНТИ	467
L04	ИМУНОСУПРЕСОРИ	481

М: МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА (MUSCULO-SKELETAL SYSTEM) 493

M01	ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ И АНТИРЕВМАТИЧНИ ПРОДУКТИ	493
M02	ЛЕКАРСТВА ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ СТАВНА И МУСКУЛНА БОЛКА	506
M03	МИОРЕЛАКСАНТИ	509
M04	АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА	515
M05	ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	517
M09	ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА	522

Н: НЕРВНА СИСТЕМА (NERVOUS SYSTEM) 525

N01	АНЕСТЕТИЦИ	525
N02	АНАЛГЕТИЦИ	535
N03	АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКАРСТВА	558
N04	АНТИПАРКИНСОНОВИ ЛЕКАРСТВА	568
N05	ПСИХОЛЕПТИЦИ	575
N06	ПСИХОАНАЛЕПТИЦИ	596
N07	ДРУГИ НЕВРОТРОПНИ ЛЕКАРСТВА	614

Р: АНТИПАРАЗИТНИ ПРОДУКТИ, ИНСЕКТИЦИДИ И РЕПЕЛЕНТИ (ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS) 623

P01	АНТИПРОТОЗОЙНИ ЛЕКАРСТВА	623
P02	АНТИХЕЛМИНТНИ ЛЕКАРСТВА	625
P03	ЕКТОПАРАЗИТОЦИДИ, ВКЛ. СКАБИЦИДИ, ИНСЕКТИЦИДИ И РЕПЕЛЕНТИ	628

Р: ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА (RESPIRATORY SYSTEM) 630

R01	НАЗАЛНИ ПРЕПАРАТИ	630
R02	ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГЪРЛО	635
R03	ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОБСТРУКТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ДИХАТЕЛНИТЕ ПЪТИЩА	638
R05	ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КАШЛИЦА И ПРОСТУДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	651
R06	АНТИХИСТАМИННИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ	661
R07	ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА	667

С: СЕНЗОРНИ ОРГАНИ (SENSORY ORGANS) 669

S01	ОФТАЛМОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	669
S02	ОТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА	687

В: РАЗНИ (VARIA) 689

V01	АЛЕРГЕННИ ПРОДУКТИ	689

V03	ВСИЧКИ ДРУГИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОДУКТИ	690
V04	ДИАГНОСТИЧНИ АГЕНТИ	698
V06	ХРАНИ С ОБЩО ДЕЙСТВИЕ	701
V07	ВСИЧКИ ДРУГИ НЕЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	702
V08	КОНТРАСТНИ ДИАГНОСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА.....	704
ХОМЕОПАТИЧНИ ПРОДУКТИ		712
ПРИЛОЖЕНИЕ		718
	ДОЗИРАНЕ НА ПО-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ ЛЕКАРСТВА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ	718
	ИМУНИЗАЦИОНЕН КАЛЕНДАР НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	731
	ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЛАЗМЕНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ЧЕСТО МОНИТОРИРАНИ ЛЕКАРСТВА ...	732
	НОМОГРАМА ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЕЛЕСНАТА ПОВЪРХНОСТ ПРИ ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ	733
	ОСНОВНИ <i>IN VITRO</i> НЕСЪВМЕСТИМИ ЛЕКАРСТВЕНИ КОМБИНАЦИИ	734
	РЕЦЕПТУРА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ	734
	APPENDIX	743
	ОСНОВНА ЛИТЕРАТУРА	745
	АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ	746
INDEX PHARMACORUM		747

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И СИМВОЛИ

На български език

ААЛ	- антиаритмично/и лекарство/а
АБС	- антибактериални средства
АДЛ	- антидиабетични лекарства
АЕЛ	- антиепилептични лекарства
АЕЦ	- атомна електростанция
АЛАТ	- аланин аминотрансфераза (АлАТ, ALT, SGPT)
АП	- акционен потенциал
АРС	- антиретровирусни средства
АРТ	- асистирана репродуктивна технология
АСАТ	- аспартат аминотрансфераза (AcAT, AST, SGOT)
АТФ	- аденозинтрифосфат (АТР)
АФК	- активни форми на кислорода, респ. свободни радикали
АХ	- артериална хипертония
АХЛ	- антихипертензивни лекарства
БАВ	- биологично активните вещества
БАД	- биологично активна добавка (включва и ХД)
БАХ	- белодробна артериална хипертония
БКК	- бъбречно клетъчен карцином
БМАРЛ	- болест-модифициращи антиревматоидни лекарства
БН	- бъбречна недостатъчност
бр.	- брой
БПЛ	- биоподобно лекарство
ВОН	- вътречно налягане
ВСМ	- вродени сърдечни малформации
ВТЕ	- венозен тромбоемболизъм
Г6ФД	- глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа
ГАГ	- глюкозаминогликан/и
ГАМК	- гама-аминомаслена киселина (GABA)
ГДП	- горни дихателни пътища
ГЕРБ	- гастроезофагеална рефлуксна болест
ГКС	- глюкокортикостероиди (глюкокортикоиди)
ГТФ	- гуанозинтрифосфат (GTP)
ДД	- деенощна доза
ДДП	- долни дихателни пътища
ДИК	- дисеминирана интравазална коагулация
ДКРБД	- дребноклетъчен рак на белия дроб
ДПП	- долни пикочни пътища
ДФН	- деенощни физиологични нужди (респ. ПДП)
ДХП	- доброкачествена хиперплазия на простатата
ДЦП	- детска церебрална парализа
ЕД	- еднократна доза
ЕЕГ	- електроенцефалограма
ЕКГ	- електрокардиограма
ЕМА	- Европейска агенция по лекарствата (http://www.ema.europa.eu/)
ЕПН	- екстрапирамидни нарушения
ЗД	- захарен диабет
ИАЛ	- Изпълнителна агенция по лекарствата (http://www.bda.bg/)
ИБС	- исхемична болест на сърцето
ИЗЗД	- инсулинозависим захарен диабет (ЗД тип 1)
ИМИ	- исхемичен мозъчен инсулт
к	- капка (-и)
КГДП	- катар на горните дихателни пътища
КК	- креатининов клирънс
КРК	- колоректален карцином
КФК	- креатинфосфокиназа
ЛКХ	- левокамерна хипертрофия

МАК	- минимална алвеоларна концентрация
МАО	- моноаминоксидаза
МАОИ	- моноаминоксидазни инхибитори
МДД	- максимална денонощна доза
МИ	- медицинско изделие
МЕД	- максимална еднократна доза
м.м.	- молекулна маса
МПК	- максимална плазмена концентрация (C_{max})
МПС	- моторни превозни средства
МРТ	- магнитно резонансна томография
МС	- мултиплена (множествена) склероза
МСБ	- мозъчно-съдова болест
НБФ	- нормална бъбречна функция
НДРБД	- недребноклетъчен рак на белия дроб
НИЗЗД	- неинсулинозависим захарен диабет (ЗД тип 2)
НЛР	- нежелани лекарствени реакции
НМС	- невролептичен малигнен синдром
НСПВЛ	- нестероидни противовъзпалителни лекарства
ОКС	- остър коронарен синдром
ОДА	- опорно-двигателен апарат
ОМИ	- остър миокарден инфаркт
ОЛЛ	- остра лимфобластна левкемия
оп.	- опаковка
ОРЛ	- оториноларингология (респ. оториноларингологични)
ПАБК	- пара-аминобензоена киселина
ПАСК	- пара-аминосалицилова киселина
ПД	- поддържаща доза
ПДП	- препоръчван денонощен прием (респ. ФДН)
ПЕГ	- полиетиленгликол
ПЕТ	- позитронно-емисионна томография
ПЗКК	- потенциал-зависими калциеви канали
ПКД	- парентерална курсова доза
ПКИ	- перкутанна коронарна интервенция
ПКК	- пълна кръвна картина
ПМС	- противомикробен спектър
ПНВ	- пациенти в напреднала възраст (≥ 65 г.); възрастни (18–64 г.)
ПТХ	- паратиреоиден хормон
РА	- ревматоиден артрит
РААС	- ренин-ангиотензин-алдостеронова система
РДС	- респираторен дистрес-синдром
РМЖ	- рак на млечната жлеза
РМШ	- рак на маточната шийка
РОКК	- рецептор-опериращи калциеви канали
РПЖ	- рак на простатната жлеза
РФ	- рисков/и фактор/и
РСИ	- реакции, свързани с инфузията
СГ	- сърдечен/ни гликозид/и
СН	- сърдечна недостатъчност
СЛЕ	- системен лупус еритематозус
СПИН	- синдром на придобита имунна недостатъчност
СПП	- свързване с плазмените протеини
СС	- сърдечно-съдов/и
ССС	- сърдечно-съдова система
ССЯ	- синдром на свръхстимулация на яйчниците
СТР	- синдром на туморен разпад
СЧ	- стомашно-чревен/ни
СЧТ	- стомашно-чревен тракт
ТКИ	- тирозин киназен инхибитор
т.м.	- телесна маса
т.п.	- телесна повърхност
т.т.	- телесна температура
ТПК	- терапевтична плазмена концентрация
ТТ	- таргетна терапия
ТЦА	- трициклически антидепресанти
ТУР	- трансуретрална резекция

УБФ	- увредена бъбречна функция
УВЛ	- ултравиолетови лъчи
УЧФ	- увредена чернодробна функция
ФВК	- форсиран витален капацитет (норма 5 L)
ФДН	- физиологични денонощни нужди (респ. ПДП)
ФЕО1	- форсиран експираторен обем за 1 s (норма 4 L)
ХБН	- хронична бъбречна недостатъчност
ХВН	- хронична венозна недостатъчност
ХД	- хранителна добавка
ХЕБ	- хематоенцефална бариера
ХЛЛ	- хронична лимфоцитна левкемия
ХМЛ	- хронична миелоидна левкемия
ХОАБ (ХАНК)	- хронична обструктивна артериална болест (хронична артериална недостатъчност на крайниците)
ХОББ	- хронична обструктивна белодробна болест
ХПП	- хомеопатичен продукт
ХРМБ	- хронична рецидивираща мозъчна болест
ХСН	- хронична сърдечна недостатъчност
ХТ	- химиотерапия
ХТБ	- хронична туморна болка
ЦНС	- централна нервна система
ЦСТ	- цереброспинална течност
ЧН	- чернодробна недостатъчност
ЮГА	- юктагломеруларен апарат

На английски език

ACE	- ангиотензин-1-конвертаза
ACh	- ацетилхолин
AIA	- Аспирин-индуцирана астма
ALK	- Anaplastic Lymphoma kinase
AMH	- антимюлеров хормон
АПТТ	- активирано парциално тромбoplastиново време
АТ	- ангиотензин II
АТC (код)	- анатомо-терапевтичен химичен (код)
ATCvet	- Veterinary ATC code
AUC	- area under the curve (площ под кривата)
BAN (BNF)	- British Approved Name (British National Formulary)
BNTF	- мозъчен невротрофичен фактор
BRAF	- B-Raf proto-oncogene
cAMP	- цикличен аденозинмонофосфат (цАМФ)
CDK	- циклин зависими кинази
cGMP	- цикличен гуанозинмонофосфат (цГМФ)
CGRP	- калцитонин ген свързан пептид
COMT	- катехол-кислород метил-трансфераза
COX	- циклооксигеназа
C _{max}	- максимална плазмена концентрация (МАК)
C _{ss}	- плазмена концентрация при състояние на равновесие
CYP	- цитохром Р
DA	- допамин
DDD	- Defined Daily Dose
DPP-4	- дипептидил-пептидаза-4
ED ₅₀	- средна ефективна доза
EDTA	- етилен-диамин тетраоцетна киселина
EGFR	- рецептор на епидермалния растежен фактор
EPAR	- Европейски публичен оценъчен доклад (на ЕМА за лекарствата)
ET-1	- ендотелин-1
FAB	- Fragment antibody
FAP	- активиращ фибробластите протеин
FDA	- Food and Drug Administration (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/)
FGF	- фибробластен растежен фактор
FGFR	- рецептор на фибробластния растежен фактор (1–3)
EGF	- епидермален растежен фактор
FSH	- фоликулостимулиращ хормон

EGFR	- рецептор на епидермалния растежен фактор (1 или 2)
GH	- растежен хормон
GIFT	- пренасяне на гамети в маточните тръби
GLP-1	- глюкагоноподобен пептид
GnRH	- гонадотрофин-рилизинг хормон
GP	- гликопротеин (Gp)
GSK	- GlaxoSmithKline
Hb	- хемоглобин
hCG	- human chorionic gonadotropin
HCV	- хепатит С вирус
HER1	- рецептор 1 на човешкия епидермален растежен фактор
HER2	- рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор
hMAB	- човешко моноклонално анти тяло
HSCT	- хемопоетична стволово клетъчна трансплантация
5-HT	- 5-хидрокситриптами (серотонин)
HDL	- липопротеини с висока плътност
HMG-CoA	- хидроксиметил-глутарил-CoA
HPCT	- Haemopoietic Progenitor Cell Transplantant (хемопоетични стволови клетки)
HSV	- herpes simplex virus
ICSI	- интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди
IFNs	- интерферони
IGF	- инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1 и IGF-2)
ILs	- интерлевкини
INN	- International Nonproprietary Name
INR	- International Normalized Ratio
IPF	- идиопатична белодробна фиброза
ISA	- вътрешна (присъща) симпатомиметична активност
IU (UI)	- международни единици
IVF	- <i>in vitro</i> оплождане
IVF/ET	- <i>in vitro</i> оплождане/пренасяне на ембриони
KIU	- каликреин инхибиторни единици
LD ₅₀	- средна летална доза
LDH	- лактат дехидрогеназа
LDL	- липопротеини с ниска плътност
LH	- лутеинизиращ хормон
LHRH	- лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон
LRC	- рисковата категория за кърмене (лактация)
LSU	- lipoprotein lipase releasing units
LTs	- левкотриени
LVEF	- Left Ventricular Eject Fraction – левокамерна фракция на изтласкване (норма 55–75%)
MAB	- моноклонално анти тяло
MAC	- Mycobacterium avium complex
MBq	- megabecquerel (10 ⁶ Bq)
mcg	- микрограм (μ)
MDR	- множествена лекарствена резистентност
MIC	- минимална инхибираща концентрация (МИК)
MIU (MUI)	- милион международни единици
MLCK	- миозин-лековежижната киназа
MRSA	- метицилин-резистентни щамове <i>Staphylococcus aureus</i>
MRI	- магнитно резонансна томография (МРТ)
MSD	- Merck Sharp & Dohme Ltd
mTOR	- Mammalian Target Of Rapamycin
NA	- норадреналин (норепинефрин)
NAD	- nicotinamide adenine dinucleotide (окислен – NAD ⁺ , редуциран – NADH)
NGF	- невронален растежен фактор
NO	- Nitric oxide (азотен оксид)
NPY	- неuropeптид NPY
NS5A	- неструктуриран протеин 5A
PAF	- активиращ тромбоцитите фактор
PAR-1–4	- Protease-Activated Receptors (1–3 са тромбинови рецептори)
PCD (or PD)	- Programmed cell death
PDE	- фосфодиестераза (ФД)
PDGF	- произхождащ от тромбоцитите растежен фактор
PDGFR	- рецептори на произхождащия от тромбоцитите растежен фактор (алфа и бета)

PFU	- plaque forming units
PGs	- простагландини
PIGF	- плацентарен растежен фактор
PRC	- рискова категория за бременност
PT	- протромбиново време
QTc	- коригиран Q–T интервал
RSV	- респираторен синцитиален вирус
RAF	- Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
SERM	- селективен естрогенен рецепторен модулатор
SGLT2	- натриево-глюкозен котранспортер-2
SIT	- специфична имунотерапия
SNARI	- селективен норденалинов реџптейков инхибитор
SP	- субстанция П
SSRI	- селективен серотонин-реџптейков инхибитор
SV2A	- синаптичен везикулен протеин 2A
$t_{1/2}$	- плазмен полуживот
$t_{1/2\alpha}$	- време на полуразпределение
$t_{1/2\beta}$	- време на полуюлиминиране (елиминационен, респ. биологичен полуживот)
TGF- β	- трансформиращ растежен фактор-бета
T_{max}	- време за достигане на МПК
TNF	- тумор некротизиращ фактор
tPA	- tissue plasminogen activator
TTS	- трансдермална терапевтична система (под форма на пластир)
TU	- туберкулинова единица
U	- единици
ULN	- Upper Limit of Normal (горна граница на нормата)
VIP	- вазодилатативен интестинален пептид
USAN	- United States Adopted Name
WADA	- Светована антидопингова агенция
VEGF	- съдово-ендотелен растежен фактор
VEGFR	- рецептори на съдово-ендотелния растежен фактор (1–3)
VLDL	- липопротеини с много ниска плътност
WPW	- Wolff-Parkinson-White

Символи

- - болдирано кръгче (предшества търговските наименования)
- & - and (знак, заместващ съюза «и» при комбинираните препарати)
- ▲ - действие и/или ефекти
- ▼ - кинетични особености
- * - *Означените със звездичка лекарства не са регистрирани у нас или са прекратени техните разрешения за употреба.*

A: ХРАНОСМИЛАТЕЛНА СИСТЕМА И МЕТАБОЛИЗЪМ (ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM)

A01 СТОМАТОЛОГИЧНИ ПРЕПАРАТИ

A01A Лекарства предимно за локално орално приложение

A01AA Лекарства за профилактика на кариес

GC TOOTH MOUSSE® (GC EUROPE N.V.) – ородентални кремове в туби по 40 g с вкус на ванилия, мента, пъпеш, тути-фрути и ягода (оп. 10 бр. – по два крема от всеки вкус). Основната съставка на тези кремове е **Recaldent™** – наноконплекс, съдържащ *казеинфосфопептид и аморфен калциев фосфат*. ▲ Млечният казеинфосфопептид поддържа калция и фосфата в аморфно състояние и осигурява наличието на свободни калциеви и фосфатни йони. След нанасяне върху зъбната повърхност се свързва с емайла, зъбната плака и меките тъкани, намалява адхезията на бактериите и доставя калциеви и фосфатни йони, които навлизат в емайла, като оформят апатитни кристали. По този начин се стимулира реминерализацията и се поддържа естествения киселинен баланс в устната кухина, като се неутрализира киселинната атака на киселиногенните бактерии в зъбната плака. Плодовият аромат на кремове допълнително стимулира отделянето на слюнка, която повишава тяхната терапевтична ефективност.

Показания: *Профилактика на кариес* (при “бели” кариозни петна), вкл. *при непоносимост към флуориди*; след локална апликация на флуориди; лечение на ерозии и начални кариозни лезии; след избелване и професионално почистване на зъбите; повишена чувствителност на емайла, дентина и зъбните шийки; по време на ортодонтско лечение (брекети, шини); ксеростомия.

Приложение: След подсушаване на третираните зъбни повърхности кремът се нанася с помощта на интерпроксимална четка, тампон или с почистен пръст (при домашни условия) върху засегнатите зони за 3 min. След това пациентът трябва да разнесе с език крема в устната кухина и да го задържи в устата си 1 до 2 min, без да го поглъща. В следващите 30 min не трябва да се приема вода или храна. За профилактика на кариес и поддържане на орална хигиена GS Tooth Mousse се прилага еднократно вечер, преди лягане, след измиване на зъбите с флуоридна зъбна паста. При необходимост от интензивно лечение, кремът се нанася два пъти дневно – сутрин и вечер.

Взаимодействия: GS Tooth Mousse заедно с флуоридите повишава включването на калциев флуороапатит в повърхността на зъбния емайл. Той може безопасно да се прилага едновременно с глас-йонмери, сплави, керамика, зъбни пасти, композитни и избелващи материали.

Противопоказания: Алергия към млечни протеини.

SENSIGEL® (Pierre Fabre oral care) – гел в туби 50 ml (оп. по 1 бр.), съдържащ Fluorinol 1500 F и 5% калиев нитрат. ▲ Fluorinol 1500 F се фиксира по-бързо и по-силно върху зъбния емайл от натриевия флуорид, флуорира дентиновите тубули, *изгражда защитен филм върху чувствителните зъбни повърхности и води до прогресивна минерализация на дентина*. Втората съставка на продукта – калиевите йони, проникват в дентиновите тубули и пространствата около нервните окончания и предотвратяват генерирането на АП под влияние на външни дразнители. При локална апликация върху засегнатите участъци Sensigel намалява чувствителността на дентина и отслабва усещането за болка, предизвикано от термични, химични и други стимули.

Показания: *Повишена дентинова чувствителност*; след почистване на зъбен камък, избелване на зъбите; повишена чувствителност поради дебели ръбове на зъбни коронки, не добре поставени или зле полирани obturации.

Приложение: След почистване на зъбите, гелът се нанася върху чувствителните зъбни повърхности с помощта на мека четка или с пръст 3 пъти на ден, без да се изплаква. Лечението продължава 1 мес.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на Sensigel.

SODIUM FLUORIDE – INN (ATC код: A01AA01)

● **Aquafluor®** (Willmann & Pein GmbH) – лак във флакони 0,15% 5 ml (оп. 1 бр. с 50 бр. четки и 1 носител). ● **Difluena Gel®** (Spofa Dental) – гел 40 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Difluena Lak®** (Spofa Dental) – лак 18 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Smartfluorid® emulsion** (Detax) – емулсия във флакони 10 ml (оп. 1 бр. с 20 бр. гъвкави четки). ● **Fluorin®** (Panacea 2001) – таблетки, съдържащи 0,55 mg натриев флуорид (=0,25 mg флуор) (оп. 100 бр.). ● **Smartfluorid® lacquer** (Detax) – лак 10 ml във флакони (оп. 1 бр. с 20 бр. гъвкави четки). ● **Zymafluor®** (Novartis Consumer Health GmbH) – разтвор 0,114% 20 ml в пропиленов флакон (оп. 1 бр. с капкомер); таблетки по 0,25 mg (оп. 400 бр.) и 1 mg (оп. 250 бр.). ● **Fluor protector®** (Vivadent) – лак 0,4 ml във флакони (оп. 4 бр.). ▲ *В ниски дози флуоридите потискат образуването на киселини при микробната гликолиза и намаляват разтворимостта на минералните съставки на зъбите, като предизвикват заместване на хидроксиапатита с по-малко разтворимия флуороапатит.*

Показания: Профилактика на кариес в райони със съдържание на флуор в питейната вода <1 mg/1000 ml.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Зумафлуор се предписва според възрастта и съдържанието на флуор в питейната вода (табл. А1). Системното му приложение при деца за антикариесна профилактика се извършва под зъболекарски контрол. То започва от 4-ия месец на бременността и продължава до 12–14-годишна възраст.

Таблица А1. Приложение на натриевия флуорид при деца

Флуор във водата (mg/l)	6–18 мес. NaF (mg/24 h)	18–36 мес. NaF (mg/24 h)	3–6 г. NaF (mg/24 h)	Над 6 г. NaF (mg/24 h)
< 0,2	0,25	0,50	0,75	1
0,2–0,4	0	0,25	0,50	0,75
0,6–0,8	0	0	0	0,25
> 0,8	0	0	0	0

За интензивна **локална антикариесна профилактика и реминерализация** се прилагат **гелове, лакове и емулсии** с различна концентрация на натриев флуорид. Те са подходящи при пациенти с висок риск от кариес, с активен кариес върху гладките или коренови повърхности; при повишена чувствителност на зъбните шийки, емайла и дентина; паралелно с ортодонтско лечение (шини, брекети, частични протези); след лъчетерапия; при ксеростомия. Локално флуорсъдържащите препарати се прилагат най-често през 6-месечен интервал, а при по-тежки случаи – 4 пъти в годината. *Нанасят се с помощта на флексибилни четки и/или дентални конци*, след основно почистване и изсушаване на зъбната повърхност, като материалът се разпределя равномерно чрез обдухване с въздух. Изчакава се 30 до 60 s. *На пациента се препоръчва да избягва хранене и миене на зъбите в следващите 45 min.*

Взаимодействия: С амалгамите и живачните антисептици флуоридите могат да образуват съединения, които дразнят лигавицата на устната кухина.

Нежелани реакции: Флуоридите рядко могат да предизвикат улцерации на устната лигавица. При *остро предозиране* се наблюдават повишена саливация, гадене и повръщане, коремни болки и диария; в тежки случаи – хематемеза, водноелектролитен дисбаланс с прояви на тремор, хиперрефлексия, парестезии, тетанични гърчове, сърдечни аритмии, шок, дихателна и СН. При *хронично предозиране* се развива зъбна флуороза в периода на развитие на зъбите при деца (пигментация на емайла и появяване отначало на бели, а по-късно – на кафеникави петна) и остеоосклероза при възрастни, със скованост и болки в костите.

A01AB Антиинфекциозни лекарства за локална орална терапия

1. Синтетични продукти

CHLORHEXIDINE DIGLICONATE – INN (АТС код: A01AB03)

● **Hexisept®** (Софарма АД) – таблетки за смучене 5 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **PerioChip®**. Представлява оранжево-кафяв биоразтворим чип за поставяне в пародонталните джобове. Съдържа 2,5 mg *Chlorhexidine digluconate*. Препоръчва се като допълнение към комплексното лечение на пациенти с пародонтит, за намаляване дълбочината на джобовете (при дълбочина над 5 mm). ● **Septadin®** („Актавис“ ЕАД) – разтвор 0,1% 115 ml в тъмни стъкла (оп. 1 бр.). ● **Septofort®** (Walmark) – таблетки за смучене 2 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Septofort Strong®** (Walmark) – таблетки за смучене, съдържащи хлорхексидин 5 mg и бензокаин 5 mg (оп. 12 бр.). ▲ Хлорхексидин е антисептик от групата на ПАВ с *бактерициден ефект* върху много Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии.

Рискова категория за бременност: В.

Показания: Локално обеззаразяване на устната кухина при фарингити, тонзилити, глосити и други простудни заболявания; гингивити, стоматомикози (soor), лош дъх от устата; преди и след операции и/или манипулации в устната кухина и фаринкса.

Приложение: Разтворът се прилага в *неразреден вид два пъти на ден* преди хранене. Преди всяка апликация устната кухина се изплаква с вода, след което в продължение на 30 s се прави гаргара на гърлото с 1 супена лъжица Septadin®. През следващите 2 до 3 h пациентът не трябва да пие и да се храни. Вместо разтвор може да се използва по 1 таблетките за смучене през 3 h (МДД за възрастни деца над 6 г. е 8 таблетки). Продуктите не трябва да се поглъщат.

Нежелани реакции: Временна промяна на вкусовите усещания, чувство за парене на езика, кафяво оцветяване на зъбите и езика, зачервяване, алергични реакции, СЧ дискомфорт.

CORSODYL Mint™ (АТС код: A01AB03) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – 0,2% разтвор на хлорхексидин в бутилки по 300 ml (оп. 1 бр.). ▲ Лекарственият продукт има бързо проявяващ се и продължителен антисептичен ефект, вкл. срещу *HIV-вируси*. Адсорбира се върху зъбния емайл. Активен е по отношение на *оралните стрептококи*. Свързва се с образуваните от тях полизахариди, които са основните съставки на бактериалната зъбна плака. Препаратът не уврежда зъбната пулпа и оралната мукоза. Не корозира металите. Не повлиява спорите, туберкулозните микобактерии и хепатитните вируси.

Показания: За потискане образуването на зъбната плака; за лечение на гингивити и пародонтити, ако не може да се използва четка за зъби (напр. след лицево-челюстни операции); след гингивитомия за стимулиране заздравяването на венците; в комплексното лечение на афтозни улцерации и монилиаза.

Приложение: С профилактична цел Corsodyl Mint™ се прилага като устната кухина се изплаква с 10 ml 1–2 пъти на ден в продължение на 1 min. При лечение на гингивити и пародонтити устната кухина се изплаква с препарата 4 пъти

дневно в продължение на 30 дни. При стоматит, предизвикан от зъбни протези, те се почистват и накусват в Corsodyl Mint™ 2 пъти дневно в продължение на 20 min. Използваният разтвор се изхвърля, а не се поглъща.

Нежелани реакции: Кожни обриви, промяна на цвета на повърхността на езика, оцветяване на зъбите, парене по езика, транзитoren слаб оток на паротидните жлези. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към хлорхексидин; комедикация с други анйонни стоматоантисептици.

EFISOL® (вж. гл. R02AA)

ELUDRIL® (Pierre Fabre Medicament) – течност с приятен ментов вкус във флакони по 90, 200 и 500 ml (оп. 1 по 1 бр. с мерителна чашка). Представлява 0,1% разтвор на хлорхексидин и 0,5% разтвор на хлорбутанол. ▲ Хлорхексидин и хлорбутанол са ПАВ, които действат *бактерицидно* върху голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии.

Показания: Възпалени и кървящи венци, след зъбна екстракция, оперативна намеса, почистване на зъбен камък, афти, за дезинфекция на зъбни протези.

Приложение: С разграфената мерителна чашка, чийто обем е 60 ml, се отмерват 15 или 20 ml Eludril®. Те се разреждат 3 пъти с вода, която се долива в мерителната чашка. С разрежения препарат се изплаква устната кухина. В следващите 2–3 h пациентът не трябва да пие и да се храни. Процедурата се повтаря 2–3 пъти на ден в продължение на 1–2 седмици. При афтозен стоматит афтите се третират с концентрирания разтвор. Елудрил не трябва да се поглъща. При по-продължително приложение от 2 седмици може да предизвика ксеростомия.

GUM® PAROEX (АТС код: A01AB03) (GUM) – венечен гел 75 ml (оп. 1 бр.), съдържащ 0,12% хлорхексидин, токоферол и D-пантенол; гингивален спрей 50 ml във флакон (оп. 1 бр.), съдържащ 0,2% хлорхексидин и 0,05% цетилпиридин 50 ml (оп. 1 бр.). ▲ Хлорхексидин е антисептик от групата на ПАВ. Той намалява гингивалното възпаление и натрупването на зъбна плака. Ефектът му продължава от 8 до 12 h. Токоферолът и D-пантенолът стимулират епителизирането на устната лигавица.

Показания: В комплексната локална профилактика и лечение на гингивити и пародонтити.

Приложение: Венците се масажират с гела 3 пъти на ден. След нанасянето му гелът не се изплаква. Един лечебен курс трае 7 дни. Вместо гела може да се използва венечният спрей.

Нежелани реакции: Транзиторна промяна на вкуса с кафеникаво оцветяване на зъбите, устната лигавица и езика; много рядко – кожни обриви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на продукта.

HEXETIDINE (вж. гл. R02AA)

HEXORALETTEN N® (вж. гл. R02AA)

MICONAZOLE – INN (АТС кодове: A01AB09 и D01AC02)

● **Daktarin®** (Janssen Pharmaceutica) – оромукозален гел 2% 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр. с мерителна чашка 5 ml). В 5 ml има 100 mg миконазол. ▼ Миконазол се отличава с ниска орална бионаличност (25–30%), дължаща се на слаба чревна резорбция. ▲ *Потиска синтеза на ергостерол* в клетъчната мембрана на дерматофитите и повишава нейната пропускливост.

Показания: Орална кандидоза; кандидоза на хранопровода и СЧТ.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Миконазоловият гел се прилага орално 4 пъти на ден. ЕД за деца под 14 г. е 1/4 мерителна чашка, а за юноши и възрастни – 1/2 (= 2,5 ml). Гелът се задържа в устата възможно по-дълго, след което се поглъща. Лечението продължава 7–10 дни след изчезване на клиничните симптоми. При орална кандидоза зъбните протези се изваждат през нощта и се почистват с гела.

Взаимодействия: Миконазолът потенцира действието на кумариновите антикоагуланти и СУП. Той отслабва метаболизма на фенитоин и циклоспорин.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, диария; алергични прояви; много рядко – увреждане на черния дроб. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта; УЧФ; комедикация с терфенадин (поради значително потискане на метаболизма му и потенциране на аритмогенните му ефекти); кърмене.

PARODIUM® (Pierre Fabre oral care) – венечен гел в туби по 50 ml (оп. 1 бр.). Препаратът съдържа 0,02% хлорхексидин и 0,2% екстракт от ревен (*Rheum palmatum*). ▲ Притежава антисептично, антибактериално и противовъзпалително действие. Гелът се фиксира в зъбната плака и намалява плаковия индекс. Той отслабва отока и кървенето. Стимулира колагеновия синтез и оздравителните процеси на венците.

Показания: В комплексната профилактика и терапия гингивити и пародонтити.

Приложение: Венците се масажират с гела 3 пъти на ден. След нанасянето му гелът не трябва да се изплаква. Един лечебен курс трае 7 дни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към хлорхексидин и екстракт от ревен.

NEO-ANGIN® (вж. гл. R02AA)

OROFAR (вж. гл. R02AA)

SEPTOLETE (вж. гл. R02AA)

STREPSILS (вж. гл. R02AA)

TRACHISAN (вж. гл. R02AA)

2. Фитопродукти с антибактериално и противовъзпалително действие

DR. THEISS ANGI SEPT® (вж. гл. R02AA)

DR. THEISS SALVIA® (вж. гл. R02AA)

KAMILLOSAN*

● **Kamillosan* Mundspray** (Viatris GmbH&Co. KG) – спрей за устна лигавица 30 ml в кафяв стъклен флакон под налягане (оп. 1 бр.). ● **Kamillosan* ointment** (Viatris GmbH&Co. KG) – унгвент 1% в туби по 20 и 40 g (оп. 1 бр.). ▲ Спреят съдържа 1% *Extractum florum Chamomillae, Ol. Menthae u. Ol. Anis*, а унгвентът – 10,5% екстракт от цветовете на лайка. БАВ в тях са апиогенин, левоментол, хамазулен и други с противовъзпалителна активност. Хамазуленът (който се съдържа в екстракта от лайка) инхибира освобождаването на 5-НТ и левкотриени и освен това инхибира действието на АФК. Левоментолът инхибира освобождаването на 5-НТ и проинфламаторните простагланини и левкотриени, а освен това действа антибактериално и антимикотично. Биофлавоноидите (апигенин и др.) оказват локален противовъзпалителен ефект, еквивалентен на синтетичните НСПВЛ. Те инхибират арахидоновия метаболизъм, респ. синтеза на простагланини и левкотриени. Действат също и антиоксидантно, като сквинаджъри (прихващащи на АФК.) Kamillosan подобрява тъканната регенерация.

Показания: Възпалителни процеси на устните и устната лигавица (пародонтоза, остър гингивит), болезненост при появата на постоянните зъби или след зъбна екстракция; увреждане на лигавицата на устата от зъбни протези; фарингит, тонзилит, ларингит; дерматити, свързани със слабо слънчево изгаряне, облъчване с рентгенови или ултравиолетови лъчи; декубитуси; възпаления на гърдните зърна у майки в периода на кърмене; дерматит при бебета, вкл. новородени; възпалителни процеси на кожата и лигавицата на половите органи и ананалната област (анални фисури, перианални абсцеси); поддържаща терапия при екзема особено при ксеродерма.

Приложение: ☐ Kamillosan® Mundspray се впръсква двукратно върху лигавицата на устната кухина и фаринкса 3 пъти дневно (без да се поглъща), след което не трябва да се приемат храна и течности в продължение на 1 h. Две впръсквания на спрея са еквивалентни на ефективна доза от 0,28 ml. ☐ Kamillosan® ointment се нанася върху поразените участъци 1–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: В отделни случаи – реакции на свръхчувствителност при пациенти с данни за алергия към сложноцветни (див пелин, бял равнец, хризантеми, маргаритки). Поради съдържанието на ментово масло (ментол), Kamillosan spray може да предизвика суха кашлица. **Противопоказания:** Данни за алергия към лайка и други сложноцветни, към анасоново масло (анетол) или ментово масло; деца под 6 г.

MARASLAVIN® (АТС код: A01AB00) (Lavena AD) – микстура във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). В 100 ml продуктът съдържа течен оцетен екстракт от *Herba Artemisia, Flores Caryophylli, Fructus Piperis nigri, Rhizoma Zingiberis, Herba Satureia hortensis* (3.7:3.3:1.05:3.7:0.65), плюс 2.5 g Ammonii chloridum. ▲ Maraslavin е стоматологичен фитопродукт, съдържащ редица БАВ от растителен произход – танини, биофлавоноиди, еugenol. Проявява противомикробно, противовъзпалително, меко фиброзиращо и епителизиращо действие. В началото на терапията се развива повърхностна гингивална хирперемия с увеличение на ексудацията във възпаления участък. След това колагеновите фибрили се увеличават, гингивалната тъкан се уплътнява. Подобрява се епителизацията и структурата на венечните папили и ръбове, като започва оформяне на здрава нормална гингива. В резултат на киселата си оцетна реакция Maraslavin действа бактериостатично на фузоспирозната флора. Той не разтваря зъбния цимент, дентин и емайл. Намалява свръхчувствителността на оголените зъбни шийки. След няколкодневна употреба лошият дъх в устата изчезва.

Показания: За *локална терапия* на възпалителни форми на пародонтоза с образувани вече венечни джобчета, алвеоларна пиорея, в постоперативния период при хирургична терапия на пародонтоза; gingivitis hypertrophicans и gingivitis gravidarum у млади пациенти.

Приложение: Лечението с Мараславин може да започне след отстраняване на надвенечния зъбен камък и вентилиране на венечните джобчета с атомизатор или със струя топла вода. За инстилация се използват обилно напоени с Maraslavin рехави памучни дренчета. Те се поставят с помощта на зъбна сонда във венечните и костните джобчета. За всеки пациент се отмерват в стъклен съд около 20 до 25 g Maraslavin. Размерът на памучните дренчета се определя от ширината на третираните джобчета. Тампонирането на венечните и костните джобчета се извършва последователно. Всяко от поставените и напоени с Maraslavin дренчета престоява в джобчето 5 до 6 min, след което то се подменя с ново и процедурата се повтаря 5–6 пъти по време на един сеанс за всяко джобче. При всяко подновяване дренчето навлиза по-лесно и по-дълбоко в обработваното зъбно джобче. Последните тампони се поставят хлабаво до следващия сеанс. Пациентът трябва да се предупреди самостоятелно да отстрани тампоните, ако се развие температурна реакция. При втория сеанс, останалите дренчета се отстраняват и се изчиства подвенечния зъбен камък. Последователно се сменя по няколко дрена за всяко джобче, както при първия сеанс. Последният дрен отново се оставя да престои в джоба до следващия сеанс. Курсът на локалната терапия с Maraslavin се състои от 17 до 20 сеанса, проведени на интервали, в продължение на 3 мес. Първите 5–6 сеанса се провеждат през 24-часови интервали. Честотата на останалите се определя от денталния медик и зависи от тежестта на заболяването и състоянието на пациента. Около 5 до 6 мес. след завършване на лечебния курс се прави контролен преглед, при който независимо от състоянието на венците, лекуваните места отново се обработват 1–2 пъти (и дори повече, ако е необходимо) с Maraslavin. Окончателна контролна проверка трябва да се направи 12 мес. след започване на лечението. По време на лечението с Maraslavin се препоръчва витаминозна храна, плюс прием на витамините А и С. Не трябва да се консумират пикантни и дразнещи храни (чесън, лук, орехи). Пациентът трябва да избягва продължително излагане на слънце, да не провежда успоредно лечение с други лекарства и да не употребява четка и паста за зъби. Промиването на устната кухина трябва да се извършва сутрин и

вечер с хладка вода. Ако се прецени, че е необходимо лечението с Maraslavin може да се съчетае с обща санация на зъбите с ортопедични методи.

Нежелани реакции: При плътно тампониране е възможен субфебрилитет, предизвикан от нарушен дренаж на гнойната ексудация. НЛР отзвучават след снемане на тампоните. В случай на поглъщане на Maraslavin е възможна появата на гадене, повръщане, киселини. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките.

PARODONTAX® (GlaxoSmithKline) – зъбна паста, често препоръчвана при заболявания на гингивата и пародонта. Съдържа растителни екстракти (от ехинацея, лайка, ратания, мента, мирта) и натриев бикарбонат. Екстрактът от ехинацея повишава имунната резистентност на тъканите. Екстрактът от лайка има противовъзпалително и антисептично действие. Ратания притежава адстрингентно действие, ментата проявява антисептично и болкоуспокояващо действие, мирта укрепва тъканите и спира кръвотечението. Включеният натриев бикарбонат неутрализира киселините, отделяни вследствие на бактериалната активност и повишава буферния капацитет на слюнката до pH 8,4.

PEFLAVIT C® (вж. гл. C05CA)

PIASCLEDINE® (АТС код не е определен) (Анджелини Фарма България ЕООД) – капсули 300 mg (оп. по 15 и 30 бр.). В 1 капсула се съдържат следните, неподлежащи на осапунване екстракти от: авокадо 200 mg и соя 100 mg. ▲ БАВ в двата екстракта повишават експресията на TGF-β и деактивират металопротеиназа-1. В резултат се подпомага възстановяването на екстрацелуларния матрикс. Piascledine има протективен ефект върху гингивалната съединително-тъканна матрица и благоприятно повлиява баланса между металопротеиназата и нейния тъкнен инхибитор. Предпазва всички видове човешки еластични влакна от хидролизация ефект на левкоцитната еластаза, която има основно значение за прогресията на гингивита и пародонтита. Piascledine отслабва значително вредния ефект на IL-1β, който участва в патогенезата на периодонтитите. Предпазва колагеновите влакна от разрушаващото действие на бактериалните колагенази, продуцирани от *Clostridium histolyticum*. След тримесечна терапия на възрастни пациенти с пародонтит се наблюдава значително намаление на хеморагичния индекс и на основните критерии на възпалителния процес (IL-1β, TNF-β и увеличение на тъкнения инхибитор на металопротеиназите). Piascledine ускорява и подобрява заздравяването и цикатризацията при пациенти със средна възраст 78,2 г. с протези, стоматити, гингивити, пародонтити, мукозити и травми, свързани с протезите.

Показания: Поддържаща терапия при гингивити, периодонтити и пародонтити.

Приложение: По 1 капсула на ден, приета по време на хранене, с 250 ml вода.

Нежелани реакции: Рядко – регургитации с липоиден мирис (които не се наблюдават, ако капсулата се приема по време на хранене), свръхчувствителност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Piascledine или някое от помощните вещества (силициев диоксид, бутилхидрокситолуен, желатина, титанов диоксид, еритрозин, железен оксид), бременност, кърмене.

PHYTODONT® (АТС код: A01AB00) (Софарма АД) (не е в наличност) – течност във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). Представлява лекарствен фитопродукт, съдържащ екстракти от *Hb. Polygoni hydropiperis*, *Hb. Origanum*, *Hb. Hyperici*, *Rad. Symphyti*, *Fl. Chamomillae*, *Hb. Thymi serpylli*, *Fol. Menthae piperitae* и *Hb. Teucrium chamaedris*, плюс етерични масла (*Ol. Anisi*, *Ol. Menthae*, *Ol. Carthyophylli*).

БАВ във Phytodont включват етерични масла, танини, флавоноиди, органични киселини, багрила. Препаратът има адстрингентен, местен противовъзпалителен, местен анестетичен, епителотоничен, хемостатичен и антисептичен ефект. Под форма на дренажи (с памучни дренчета), компреси, изплакване на устната кухина или масаж на венците той се прилага за локална терапия на възпалителни форми на пародонтоза, катарален, хипертрофичен и други гингивити. За плакване на устната кухина 1 супена лъжица Phytodont се разрежда с около 100 ml вода (около ½ чаша). С получения разреден разтвор устната кухина се плакне в продължение на 4–5 min няколко пъти на ден. При напреднали форми на пародонтоза основният начин на лечение са напоените с Phytodont памучни дренчета. Провеждат се около 10–12 сеанса. Първите сеанси се правят ежедневно, а следващите – през 2–3 дни. Дренчетата се поставят за около 2 h в междузъбните пространства и във венечните джобове.

SANORAL® (АТС код: A01AB00) (Софарма АД) – тинктура във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). Sanoral е сложна тинктура, получена от *Rad. Symphyti* (корени от чер оман), *Hb. Hyperici* (стрък от жълт кантарион), *Fol. Plantaginis* (листа от жилволек), *Fl. Chamomillae* (цветове от лайка), *Rad. Cichoriae* (корен от синя жлъчка) и *Fol. Menthae*. ▲ Фитопродуктът съдържа танини, флавоноиди и етерични масла. Той притежава противовъзпалителен, антисептичен и известен фиброзиращ ефект.

Показания: Гингивити, стоматити, пародонтоза (вкл. хеморагични форми).

Приложение: Sanoral се прилага с помощта на памучни дренчета, поставени в пародонталните джобчета и междузъбното пространство (след предварително отстраняване на зъбния камък и неудобните протези). На ден се провежда 1 сеанс. Между отделните сеанси се прави жабурене на устата с 4–5 ml Sanoral. Един лечебен курс включва 3 до 5 сеанса. След пауза от 7 дни курсът се повтаря. По време на лечението зъбна паста и четка не се използват. Sanoral може да се прилага едновременно с антибиотици и други антипародонтозни лекарства.

Нежелани реакции: Рядко – втрисане поради задръжка на гноен секрет в дренчетата. След тяхното отстраняване тези явления изчезват. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Sanoral.

A01AD Други препарати предимно за локално орално лечение

1. Други дентални препарати (без местни анестетици)

ARGENTI NITRAS* под форма на 30–40% водни разтвори се прилага за обработка на кавитети и при кариес на млечните зъби, но след промиване на кавитета се прави редукция с йодна тинктура, 10% формалин или с евгенол (отделя се метално сребро, което действа олигодинамично). Поради оцветяване на зъбната повърхност от получения сребърен албуминат, използването на този разтвор при предни зъби се избягва. Сребърният албуминат затваря устията на дентиновите каналчета и предотвратява дразненето на пулпата, но създава риск от некроза на одонтобласти, което ограничава употребата му.

BENZYDAMINE (ATC кодове: A01AD02 и M02AA05)

● **Garganta®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – таблетки за смучене 3 mg (оп. по 10 и 20 бр.); оромукозален спрей 0,15% 30 ml (оп. 1 бр.). ● **Garganta Forte®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – оромукозален спрей 0,3% 15 ml (оп. 1 бр.). ● **Tantum®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – гел 5% и крем 5% (оп. по 50 g). ● **Tantum Verde®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – разтвор 0,15% за жабурене и гаргара на устата във флакони по 150 и 1000 ml (оп. по 1 бр.); оромукозален течен спрей 0,15% за впръскване във флакони по 30 ml с пулверизатор, съдържащи 176 ЕД по 0,255 mg (оп. 1 бр.). ● **Tantum Verde Forte®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – оромукозален течен спрей 0,30% 15 ml в полиетиленова бутилка с дозираща помпа (оп. 1 бр.). ● **Tantum Verde with Eucalyptus flavor Forte®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – таблетки за смучене 3 mg с евкалиптов вкус (оп. по 20, 30 и 40 бр.). ● **Tantum Verde with lemon flavor Forte®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – таблетки за смучене 3 mg с лимонен вкус (оп. по 20, 30 и 40 бр.). ● **Tantum Verde with mint flavor Forte®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – таблетки за смучение с ментов вкус 3 mg (оп. по 20, 30 и 40 бр.). ● **Tantum Verde with orange-honey flavor Forte®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – таблетки за смучене 3 mg с вкус на портокал и мед (оп. по 20, 30 и 40 бр.). ▲ **Бензидамин е НСПВЛ**. От групата на неселективните COX инхибитори. Той блокира простагландиновия синтез; действа антиексудативно, аналгетично и антипиретично. Прониква в дълбочина на тъканите, особено при възпаление.

Показания и приложение: *Garganta* е показан за симптоматично лечение на възпалителни заболявания на устната кухина и гърлото (болка, зачервяване, подуване). Лечението не трябва да превишава 7 дни. (1) Всяко впръскване на *Garganta* спрей осигурява 228 mcg бензидамин. Спреят се впръсква през интервали от 1.5 до 3 h, респ. От 2 до 6 пъти на ден. На възрастни и деца над 12 г. ЕД *Garganta* спрей е 4 до 8 впръсквания, за деца от 6 до 12 г. – 4 впръсквания и деца под 6 г. – 1 впръскване/4 kg т.м. (2) *Garganta Forte* е предназначен за възрастни. Всяко впръскване осигурява 456 mg бензидамин. Препоръчителната ЕД варира от 2 до 4 впръсквания (респ. 1 до 2 mg субстанция) 2 до 6 пъти на ден през интервали от 1.5 до 3 h. (3) Препаратите **Tantum Verde** с различни аромати са показани при фарингит, тонзилит, ларингит, стоматит, пародонтит, гингивит, пародонтоза, глосит, афтозен стоматит, след хирургични стоматологични интервенции и др. С 15 ml неразреден разтвор *Tantum Verde* възрастните и деца >12 г. правят жабурене и гаргара на устната кухина и/или гърлото с разтвора в продължение на 30 s до 6 пъти дневно (средно през 3 h). Децата на възраст от 3 до 12 г. извършват същите процедури, но за всяка процедура използват по 10 ml неразреден разтвор. *Tantum Verde* трябва да се използва неразреден, но в случай на необходимост може да се разрежда с преварена вода в съотношение 1:2. Разтворът не бива да се поглъща. *Аерозолът за външно приложение* *Tantum Verde* на възрастни и деца >12 г. се назначава в доза от 6 до 8 впръсквания (средно през 3 h) в устата и/или гърлото. При деца от 6 до 12 г. ДД е 4 впръсквания, а от 2,5 до 6 г. – по 1 впръскване/4 kg (МДД за тази възрастова група 4 впръсквания). (4) Препаратът **Tantum** е показан при венозна недостатъчност на краката, свързана с флебостаза; флебити и тромбофлебители на повърхностните вени на краката; състояние след склерозизиране на вените и флебектомия; нарушения в кръвооросването на краката по време на бременност. Гелът, респ. кремът се нанасят върху болните участъци от кожата 2 до 3 пъти на ден.

Системни НЛР: Ксеростомия, сънливост, алергични прояви; при *предозиране* (поглъщане на повече от 10 mg/kg) – халюцинации, ажитация, крампи, атаксия, тремор, повръщане.

BRONCHOSTOP® oromucosal spray (ATC код: A01AD11) (Прескрипция ЕООД, Kwizda) – 15 ml течен спрей за устна лигавица (оп. 1 бр.). Съдържа екстракт от листа на градински чай (*Salviae off.*) и екстракт от стръкове на мащерка (*Thymus vulgaris*). Етеричните масла притежават антисептично действие. Препаратът има също локално противовъзпалително и адстрингентно действие. Показан е при *възпаления в устата и гърлото* при простудни заболявания. Прилага се по 1–2 впръсквания в устата и гърлото 2 до 4 пъти дневно. Не се препоръчва употребата му при деца и юноши, по време на бременност и кърмене. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност и стомашни нарушения.

CALGEL® (ATC код: A01AD11) (McNeil Products Ltd.) – гингивален гел в туби по 10 g (оп. по 1 бр.). Съхранява се при температура по-ниска от 25 °C. ▲ *Calgel* съдържа 0,33% лидокаин (локален анестетик) и 0,1% цетилпиридин (антисептик). Той облекчава болката, намалява локалната възпалителна реакция и отстранява безпокойството.

Показания: Бебета в периода на прорастане на млечните зъби.

Приложение: С помощта на обеззаразен пръст върху венеца се нанася гел с дължина 7–8 mm. Процедурата може да се повтори след 20 min. Максималният брой процедури е 6 за 24 h.

Системни НЛР: Дихателна депресия, хипотензия; рядко – гърчове. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лидокаин и цетилпиридин.

CEVIMELINE® (вж. гл. N07AX)

DENTAVAX® (вж. гл. J07AX)

DENTINOX® (АТС код: A01AD11) (Dentinox Gesellschaft für pharmaceutische Präparate) – зъбен гел в туби 10 ml (оп. 1 бр.). В 1 g гел има: лидокаин 3,4 mg и тинктура от лайка 150 mg. ▲ Лидокаин бързо облекчава болката при прорастване на млечните зъби. Тинктурата от лайка действа локално противовъзпалително и антисептично, намалява дразненето на гингивата и ускорява оздравителните процеси в устната кухина.

Показания: Гингивити и болки, свързани с пробиване на млечните зъби у бебета или пробиване на мъдреците у по-големите деца.

Приложение: Двете форми на Dentinox се прилагат с помощта на чист обеззаразен пръст или тампончета чрез леко масажирание на съответната част от венета. Процедурите се повтарят 2–3 пъти дневно, обикновено след хранене и вечер преди лягане.

Нежелани реакции: Много рядко – локално дразнене, затруднено гълтане, контактен дерматит, кожни обриви, сънливост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките.

DICLOFENAC (АТС код: A01AD11)

● **Glimbax®** (ЦЦФ Фармасютикъл – България ЕООД) – разтвор 0.074% 200 ml за промивка на устата в тъмна стъклена бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка от 15 ml); дозиращ оромукозален спрей 148% 15 ml в бутилка, доставящ при всяко впръскване по 300 mcg диклофенак (оп. 1 бр.).

Показания: За симптоматична локална терапия на гингивити, стоматити, фарингити, след хирургични процедури или зъбни екстракции.

Приложение: От 2 до 3 промивки или гаргари дневно с 15 ml от разтвора, неразреден или разреден с малко вода. Вместо разтвора може да се използва оромукозалния спрей в доза две впръсквания от 2 до 3 пъти на ден.

Противопоказания: Повишена чувствителност към НСПВЛ.

GENGIGEL

● **Gengigel® Gel** (Ricerfarma Italy) – гел 0,2% 20 ml в туба (оп. 1 бр.); гел 0,8% 1 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 12 бр.). ● **Gengigel® baby** (Ricerfarma Italy) – гел 0,2% 15 ml в туба (оп. 1 бр.). ● **Gengigel® Liquid** (Ricerfarma Italy) – течност 0,025% 150 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Gengigel® Spray** (Ricerfarma Italy) – спрей 50 ml във флакон (оп. 1 бр.). В 20 ml гел се съдържат 0,04 g хиалуронова киселина (0,2%). В 1 ml гел в предварително напълнена спринцовка се съдържат 8 mg хиалуронова киселина (0,8%). В 150 ml Gengigel Liquid промивка за устна лигавица се съдържат 3,75 g хиалуронова киселина (0,025%). ▲ Активната съставка на Gengigel – **хиалуронова киселина**, е произведена по биотехнологичен път. Тя действа протективно, като възстановява водния баланс, активира миграцията на фиброцитите и засилва регенеративните процеси. Екзогенният внос на хиалуронова киселина стимулира естествените оздравителни процеси, осигурява *противовъзпалителен и хемостатичен ефект*. Това допринася за възстановяване здравината на венците и ускорява регенеративните процеси.

Показания: Гингивити, кървене от венците и гингивалните джобове, афтозни улцерации, посттравматични състояния (нараняване, екстракция на зъб, следоперативно възстановяване). Gengigel е подходящ за употреба от деца, възрастни и бременни. *Gengigel® baby* е показан при затруднен пробив на временни или постоянни зъби, гингивит, кървене от венците, венечни джобове.

Приложение. След рутинна хигиена на устната кухина, засегнатият участък се обработва с Gengigel 2 до 5 пъти дневно в продължение на 21–28 дни, до пълното изчезване на симптомите. ① Малко количество гел от тубичката се изцежда 2 до 5 пъти дневно върху засегнатата област и внимателно се разнася с почистен пръст или интердентална четка. ② От предварително напълнените спринцовки гелът се нанася с приложения апликатор върху засегнатите участъци 2, 3 или 4 пъти дневно и внимателно се масажира. ③ С 10 ml неразреден Gengigel Liquid се жабури устната кухина в продължение на 60 до 120 s. ④ С всяко впръскване на Gengigel Spray се осигурява равномерно и хомогенно разпределение на течността върху венците. Нужни са 1–2 впръсквания върху болния участък. ⑤ *Gengigel® baby* се нанася с леки масажни движения от 3 до 5 пъти на ден с чист пръст върху поразения участък. Препоръчва се в следващите 30 min да не се приема вода и/или храна. При поглъщане е безопасен.

INDEXTOL® (АТС код: A01AD11) („Актавис“ ЕАД) – орално-мукозна паста 5 g, съдържаща 5% олеандомицин, 5% индометацин и 1% дексаметазон (оп. 1 бр.). ▲ Олеандомицин е макролиден антибиотик, действащ бактериостатично върху стрептококи, пневмококи, някои щамове стафилококи, гонококи, клостридии. Индометацин е НСПВЛ със значителен антиексудативен ефект, а дексаметазон е флуориран преднизолон със силен антиексудативен, антипролиферативен и антиалергичен ефект.

Показания: Периодонтити, пародонтални джобове и алвеолити, гингивити, афти.

Приложение: При *алвеолити* локалната терапия с Indextol, въведен в алвеолата, бързо отстранява отока, секрецията и болката. При *периодонтити* след рутинна обработка на кореновия канал Indextol се въвежда през апикалния отвор в апикалния периодонциум. След повторна манипулация унгвентът се отстранява и зъбният канал се запълва с коренопълнежно средство. При *пародонтални джобове* те се дренират с марлени дренажи, напоени с Indextol, до изгранулиране на здрава съединителна тъкан и свиване на джоба. При афти Indextol се прилага чрез туширане и временна превръзка.

Нежелани реакции: Болезненост в мястото на приложение, сърбеж, уртикария. При наличие на остър инфекциозен процес състоянието може да се влоши.

KAMISTAD® (АТС код: A01AD11) (Stada Arzneimittel AG) – гел за устна лигавица в туби 10 g (оп. 1 бр.). В 1 g гел се съдържат: лидокаин 20 mg, тимол 1 mg и тинктура от лайка (1:5.5). ▲ Камистад има комплексно противовъзпалително,

антимикробно и местно-анестезиращо действие. Местният анестетик лидокаин, приложен локално върху устната лигавица, намалява болката в засегнатите участъци. Феноловият дериват тимол и активните съставки на спиртния извлек от цветовете на лайка (хамазулен, алфа-бисаболол и др.) действат противовъзпалително, антибактериално, антимикотично и регенеративно.

Показания: Болезнени възпаления на устните и устната лигавица (хейлит, стоматит, увреждания от термични фактори, вкл. и при наличие на мехурчета), гингивит, наранявания от зъбни апарати, болезнено прорастане на зъби и мъдреци, болка и дискомфорт при ортодонтични процедури.

Приложение: За лечение на венците се нанася 3 пъти дневно около 0,5 cm лента Камистад гел върху болезнените или възпалени места и се втрива с леко масажиране. Терапията продължава до отзвучаване на симптомите.

Нежелани реакции: Леко парене и изтръпване след прилагане на гела.

POLYMINEROL® (АТС кодове: A01AD00 и A12CX00) („Лавена“ АД) – гингивален разтвор 65 ml в кафяви стъклени бутилки (оп. 1 бр). Представява колоидално-солев стандартизиран разтвор на медицинска луга от Поморийското езеро.

▲ Polyminerol съдържа колоиди, соли на магнезия, калция, желязото, брома, флуора, хлора и др. Той притежава антиексудативен и регенеративен ефект, слаб местен анестетичен и известен капиляротоничен ефект. Засилва фагоцитозата. Показан е при *хеморагични гингивити и пародонтоза*. По време на бременност Polyminerol може да се използва. Преди началото на лечението зъбният камък трябва да се почисти. При всеки сеанс междузъбните пространства и венечните джобове се почистват отново.

При **катарални гингивити** се препоръчва устната кухина да се изплаква с четирикратно разреден с вода разтвор на Polyminerol 10 min/3 пъти дневно. При липса на ефект се прави превръзка на венците с неразреден разтвор, замесен с флетчер. Получава се смес с мека тестообразна консистенция. Тя се нанася на марлени ленти, с които се покриват венците отвън и отвътре. След няколко минути превръзката се втвърдява и се носи 2–24 h, след което се сменя от пациента.

При **улцерозен и хипертрофичен гингивит** лечението започва с описаните превръзки, като освен това в междузъбните пространства могат да се поставят памучета, напоени с Polyminerol. В този случай е необходимо устната кухина да се изплаква допълнително с препаратите както по време на превръзките, така и след преустановяването им, за стабилизиране на лечебния ефект. Плакненето е всекидневно, а превръзките се правят през ден.

При **пародонтоза** лечението е продължително. Препоръчва се да се направят 10–12 превръзки през ден, последвани от още 4–5 превръзки по 1 седмично. Ако се поставят дренажи, през първите 4–5 дни те трябва да се правят всекидневно, а след това – през два дни. Плакненето на устната кухина продължава 20–30 min. По преценка на денталния медик Polyminerol може да се прилага едновременно с антибиотици и други антипародонтозни лекарства. Потивопоказан е при свръхчувствителност към някоя от съставките.

PYRALVEX* (АТС код: A01AD00) (Norgine Pharma) – гел и разтвор за устната лигавица по 15 g (оп. по 1 бр.). Двете лекарствени форми съдържат салицилова киселина и богат на танини сух екстракт от *Radix Rhei* (корен от ревен). Pyralvex притежава противовъзпалително и локално антисептично действие. Използва се локално за симптоматично лечение на гингивити, периодонтити, пиорея. Гелът се прилага 2 до 4 пъти на ден (последният път вечер преди лягане). Той се поставя върху възпалената част от мукозата на устата и нежно се масажират. Разтворът се поставя върху променените участъци на устната лигавица с помощта на приложената към опаковката четка или памучен тампон. Процедурата се извършва 2–4 пъти на ден, вкл. вечер преди лягане. Непосредствено след приложението му не трябва да се приемат течности или храна в продължение поне на 30 min. Възможни са краткотрайни локални НЛР – слабо парене и жълто оцветяване на зъбите. При свръхчувствителност към съставките и деца под 14 г. Pyralvex е противопоказан.

SOLCOSERYL® (АТС код: A01AD11) (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – оромукосална паста в туба 5 g (оп. 1 бр.). В 1 g паста се съдържат 2,125 mg стандартизиран депотеинизиран, неантигенен и апиrogenен хемодиализат, получен от кръвта на бозаещи телета и 10 mg полидоканол (местен анестетик и фиброзиращ агент). ▲ Solcoseryl съдържа нискомолекулни вещества (гликолипиди, нуклеозиди, нуклеотиди, аминокиселини, олигопептиди, незаменими микроелементи). Повишава и подобрява използването на кислород и глюкоза от тъкани в условия на хипоксия. Стимулира синтеза на АТФ и обмяната. Ускорява регенеративните процеси, увеличава колагеновия синтез, стимулира клетъчната пролиферация, ангиогенезата и ревазуларизацията.

Местният анестетик полидоканол бързо облекчава болката, като продължителността на действие (1–5 h) се определя от адхезионното време на пастата, слюноотделянето и мястото на лезията. Приложена локално върху засегнатите участъци, адхезивната паста прилепва към оралната мукоза и създава протективен филм, който предотвратява дразненето по време на хранене.

Тя е подходяща за овладяване на болезнени възпалителни процеси на устните, лигавицата на устната кухина и венците (хейлит, стоматит, гингивит, периодонтит, афти, herpes simplex); наранявания от зъбни протези; проблемно прорязване на млечни зъби и мъдреци; като ранева превръзка след почистване на зъбен камък, кюртаж, периодонтални операции, зъбна екстракция с последващо протезиране, алвеолит.

Тънка ивица (около ½ cm дължина) от пастата се прилага върху лезията 3–5 пъти на ден след хранене и вечер преди лягане. За по-добра адхезия, засегнатият участък се подсушава, след което пастата се нанася на тънък слой, без да се адясно.втрива. Много рядко се наблюдават обриви, анафилактични прояви, локален оток и парене, промени в цвета на зъбите.

ZINC OXYDE – прах. Включва се в състава на паста за коренов пълнеж (с тимол и еugenol). Той преципитира белтъчните съставки, без да оцветява зъбите, което позволява прилагането му при обработка на фронтални зъби. Разтвори на **Zinc chloride** се втриват върху чувствителните повърхности при зъбна абразия.

2. Местни анестетици за локална орална терапия (вж. още гл. N01B)

☞ За получаване на **проводна анестезия** преди зъбни екстракции, ампутация или екстирпация на зъбната пулпа в денталната практика се използват предимно препарати, съдържащи местни анестетици главно от групата на амидите – *артикаин, мепивакаин, лидокаин със или без вазоконстриктори* (адреналин, норадреналин). Много от тях се отпускат под форма на карпули (патрони, пълнители) с обем 1, 7 или 1,8 ml и се инжектират с помощта на специални спринцовки.

☞ За получаване на **контактна (повърхностна) анестезия на устната лигавица** са подходящи *Lidocain* и *Emla** (lidocaine & prilocaine) – крем (вж. гл. N01BB). Контактната анестезия на устната лигавица се използва за обезболяване на мястото преди забождаване на иглата за осъществяване на инжекционна анестезия или при екстрахиране на млечни зъби с резорбирани корени.

☞ **Инжекционните анестезии** (*терминална, проводна, интраосална, интралигаментарна и интрапулпарна*) се прилагат за обезболяване в областта на челюстните кости и зъбите.

- При *терминална анестезия* анестетикът се инфилтрира в областта на крайните окончания на нерва, а при *проводна анестезия* – около нервния ствол.
- При *интраосална анестезия* въвеждането на анестетичния разтвор се прави в спонгиозата на костта.
- При *интралигаментарна анестезия* впръскването на анестетика става в периодонталната цепнатина под налягане със специални спринцовки (*Citoject*).
- *Интрапулпарна анестезия* се прилага директно в зъбната пулпа след предварително обезболяване, което да позволи поносимо и по-малко болезнено въвеждане на иглата и инжектиране на анестетика в зъбната пулпа.

☞ За получаване на **локална анестезия преди зъбни екстракции, ампутация или екстирпация на зъбната пулпа** се използват:

- Primacaine Adrenaline® 1/100 000 (articaine & epinephrine)
- Primacaine Adrenaline® 1/200 000 (articaine & epinephrine)
- Scandonest 2% special (mepivacaine & epinephrine)
- Septanest with Adrenaline® 1/100 000 (articaine & adrenaline)
- Septanest with Adrenaline® 1/200 000 (articaine & adrenaline)
- Ubistesin® (articaine & epinephrine)
- Ubistesin forte® (articaine & epinephrine)
- Ultracain D-S® (articaine & adrenaline)
- Ultracain D-S forte® (articaine & adrenaline)

☞ За обезболяване на зъбната пулпа и екстракция на зъби и получаване на пулпна анестезия особено у пациенти със ССЗ, деца и ПНВ: Lidocaine, Mepivacaine (Mepivastesin®, Scandonest®)

☞ За получаване на контактна анестезия при кариес на предните зъби: Emla (lidocaine & prilocaine) – крем 5 g, Lidocain® spray 10% 40 ml

3. Арсеникови девитализиращи продукти

☞ Девитализиращите зъбната пулпа паста съдържат: двуарсенов триоксид (арсеник) и/или метален арсен, респ. формалдехид; съдосвиващи средства (адреналин, ефедрин); местни анестетици (бензокаин, тетракаин, лидокаин, пропилокаин); антисептици (фенол, тимол, крезол, камфора). Процесът на девитализация протича последователно с **хиперемия, стаза, хеморагия и некроза**. Девитализиращите препарати са отровни и не трябва да се поглъщат.

☞ В последните години използването на арсеникови и други девитализиращи препарати е ограничено. Чрез адекватна локална анестезия може безболезнено да се екстирпира зъбната пулпа без нейната предварителна девитализация, което е препоръчително в съвременната ендодонтия.

ARSENICAL DEVITALIZING FIBRE® (PD – Швейцария) – арсеникова девитализираща зъбната пулпа паста 5 g във флакон (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа Arsenic trioxide 34%, Procaine hydrochloride 40% и Beechwood creosote 11%.

▲ Представлява арсен съдържаща зъбна паста с бавно девитализиращо, локално анестетично и антисептично действие.

Показания: Безболезнена бавна девитализация на зъбната пулпа, ако е необходимо използването на арсен-съдържащи продукти.

Приложение. Arsenical devitalizing fibre се прилага само локално. Отначало се отстранява размекнатия дентин и след това се прониква колкото е възможно по-близо до пулпата. В дъното на кавитета, като се започва от стените, се слага топче от пастата с размер 1 mm в диаметър, без да се натиска. То се покрива с временен оклузивен цимент с относително мека консистенция, така че да не се упражнява силна компресия, която би предизвикала дъх на арсен. Зъбът се отваря отново след не повече от 3 до 5 дни. След отваряне, цялото количество от останалата зъбна паста трябва да се отстрани. Следва пулпектомия, почистване на пулпния кавитет и проверка за останали следи от пастата.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на продукта. Трябва да се избягва контактът на препарата с лигавицата. В случай на неволен контакт устата трябва да се изплакне старателно с вода. Девитализиращата паста не трябва да се поглъща.

CAUSTINERVE ARSENICAL® (Septodont) – арсеникова девитализираща зъбната пулпа паста 6,5 g в стъклен флакон (оп. 1 бр.). В 100 g паста се съдържат ефедрин – 1 g, лидокаин – 30 g и двуарсенов триоксид – 30 g. ▲ Продуктът проявява бавно девитализиращо и локално анестетично действие.

Показания: Безболезнена бавна девитализация на зъбната пулпа.

Приложение. Отначало се отстранява размекнатият дентин и се прониква колкото е възможно по-близо до пулпата. Девитализирането на пулпата е по-бавно, защото тя е предпазена от дебел слой дентин, който е по-твърд. В дъното на кавитета, като се започне от стените, се поставя топче от пастата с размер колкото глава на топлийка (1 mm в диаметър) и в доза до 10 mg, без да се натиска. След това пастата се покрива с временен оклузивен цимент с относително мека консистенция, така че да не се упражнява много голяма компресия, която би предизвикала дъх на арсен. Зъбът се отваря отново не по-късно от 7 дни. След отваряне, цялото количество от останалия продукт трябва да се отстрани (продуктът е син, поради съдържанието на ултрамарин). След пулпектомия кавитетът на пулпата се почиства и се проверява преди постоянната пломба за останали следи от девитализиращата паста. Трябва да се избягва контактът на пастата с лигавицата на устната кухина. При случаен контакт устата трябва да се изплакне старателно с вода. Caustinerv arsenical може да позитивира антидопингови тестове и затова не трябва да се прилага на спортисти.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на Caustinerv arsenical (особено лидокаин или други локални анестетици); деца под 30-мес., риск от остра глаукома или задръжка на урина, поглъщане на пастата.

KAVINERV® rapid (DVL Manufacturing Ltd. – Испания) – арсеникова девитализираща зъбната пулпа паста 5 g във флакон (оп. 1 бр.). В 100 g паста има: ефедрин – 2 g, лидокаин – 30 g и двуарсенов триоксид – 30 g.

Показания: Бърза безболезнена девитализация на зъбна пулпа.

Приложение. След отстраняване на размекнатия дентин, дъното на зъбната кухина се обработва с рутинни методи. Топче от девитализиращата паста с размер около 1 mm в диаметър се поставя в дъното на почиствения кавитет и се притиска леко към пулпата и неговите стени. След покриване с малък памучен тупфер, зъбният кавитет се затваря херметично с временен оклузивен цимент. Девитализиращият ефект се получава след 24 до 48 h.

Противопоказания: Остър пурулентен пулпит; алергия към лидокаин, други локални анестетици или фенол; поглъщане на пастата.

4. Формалдехидни и други девитализиращи продукти

TRICRESOL-FORMALIN (PD – Швейцария) – разтвор във флакони по 50 ml. Използва се за обеззаразяване на гангренозни кореновите канали и мумификация на пулпни остатъци.

FORMOCRESOL – разтвор във флакони по 30 ml. Съдържа 35% трикрезол и 19% формалдехид. Формалдехидът има мощен антимикробен ефект и прави инертни останалите органични материали. Крезолът действа антисептично и намалява дразненето, причинено от формалдехида. В пулпната камера се поставя памучен тупфер, напоен с формокрезол и добре подсушен.

DEVITALIZING FIBRE, ARSENIC FREE® (PD – Швейцария) – девитализираща паста 6 g във флакон (оп. 1 бр.).

Пастата съдържа polyoxymethylene 46% и procaine 37%. Приложен локално, продуктът проявява бавно девитализиращо, локално анестетично и антисептично действие. Съдържащият се в него полиоксиметилен коагулира белтъците и придава фиброзна консистенция на пулпата, като я подготвя за последваща екстирпация. Местният анестетик прокаин осигурява безболезнена девитализация.

Пастата се прилага за безболезнена бавна девитализация на зъбната пулпа, когато не се налага прилагане на арсен; при необходимост от допълнителна повторна пулпна девитализация след прилагане на арсен-съдържащи пасты. След рутинна професионална обработка на кариозния кавитет неговите стени и дъно се покриват с девитализиращата паста, след което кухината се obtурира херметично. Девитализиращият ефект се получава след 3 до 5 дни. Зъбът се отваря и останалата част от пастата внимателно се отстранява. След пулпектомия, пулпият кавитет се почиства, обработва се рутинно и се obtурира.

CAUSTINERVE FORTE, ARSENIC FREE (Septodont) – девитализираща зъбната пулпа паста. Съдържа polyoxymethylene 25%, lidocaine 25% и phenol 2,5%. Девитализиращият ефект се получава след 3 до 5 дни.

A02 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРАЦИДИТЕТ И СРОДНИ НАРУШЕНИЯ

A02A Антиациди

A02AB Алюминиеви препарати

ALUMINIUM HYDROXYDE & MAGNESIUM HYDROXYDE (ATC код: A02AB10)

● **Almage® 400 mg/400 mg** (Actavis Group PTC ehf) – таблетки за дъвчене (оп. по 10, 20 и 30 бр.). Всяка таблетка съдържа по 400 mg алуминиев и магнезиев хидроксид. ● **Almage® 436 mg/150 mg** („Активис“ ЕАД) – перорална суспензия в стъклени бутилки по 170 и 200 ml с приложена мерителна лъжичка (оп. 1 бр.) и в сашета по 10 ml (оп. по 10 и 20 бр.). В

10 ml (= 2 мерителни лъжички, респ. 10 ml) суспензия има: алуминиев хидроксид 436 mg и магнезиев хидроксид 150 mg. ● **Almagel A® 218 mg/75 mg/109 mg** („Актавис“ ЕАД) – перорална суспензия в стъклени бутилки по 170 и 200 ml с приложена мерителна лъжичка (оп. 1 бр.). В 5 ml (= 1 мерителна лъжичка) суспензия има: алуминиев хидроксид 218 mg, магнезиев хидроксид 75 mg и бензокаин 109 mg (оп. 1 бр.). ● **Almagel A® 436 mg/150 mg/218 mg** („Актавис“ ЕАД) – перорална суспензия в стъклени бутилки по 170 и 200 ml с приложена мерителна лъжичка (оп. 1 бр.). В 5 ml (= 1 мерителна лъжичка) суспензия има: алуминиев хидроксид 436 mg, магнезиев хидроксид 150 mg и бензокаин 218 mg (оп. 1 бр.). ● **Alumi gel® 345.8 mg/113 mg** (Софарма АД) – перорална суспензия 170 ml в кафяви пластмасова бутилки (оп. 1 бр. с мерителна чашка). В 5 ml (= 1 мерителна лъжичка) суспензия има: алуминиев хидроксид 345.8 mg и магнезиев хидроксид 113 mg. ▲ Алуминиевият и магнезиевият хидроксид не се резорбират при орално приложение, действат антиацидно и намаляват пепсиновата секреция. С гелната форма се протектира стомашната и дуоденалната лигавица от пептични и други агресивни фактори на стомашния сок. Слабителният ефект на магнезиевия оксид (който се получава след разграждане на магнезиевия хидроксид) неутрализира констипиращия ефект на алуминиевия хидроксид.

Показания: Язвена болест, гастрити, хиперацититет, метеоризъм, езофагит, *ruqosis gravidarum*; за профилактика при продължителна орална терапия с улцерогенни лекарства (НСПВЛ, ГКС, резерпин-съдържащи препарати и др.).

Приложение: Преди употреба флаконите трябва енергично да се разклащат. От възрастни и деца над 14 г. препаратите се приемат орално в доза 5 до 10 ml обикновено 30 min преди хранене (или 60 min след него) и вечер преди лягане. След приемане на всяка ЕД при възможност болният трябва да лежи 1–2 min по гръб, в ляво и дясно странично положение и по корем. МЕД е 15 ml. ПД е 5 ml 3–4 пъти на ден в продължение на 2 до 3 мес. При болни, подложени на диета бедна на фосфор, ДД не трябва да превишава 8 лъжички (= 40 ml). Ако е налице изразена болка, обикновено до нейното отзвучаване се приема Almagel A, след което лечението продължава с Almagel 2–3 мес. или Alumi gel.

Дозата за деца до 10 г. е 33% от тази за възрастни. При деца от 10 до 13 г. продуктите се прилагат в ДД, представляваща 50% от тази за възрастни. В първите 15 min след приема на лекарството се препоръчва ограничаване приема на течности.

Противопоказания: По време на терапия с Almagel, Alumi gel или Almagel A не се прилагат орално сулфонамиди, флуорохинолони. При използване на Almagel A се забранява консумация на лимони, оцет и други кисели подправки, тъй като те намаляват бензокаиновата активност.

A02AD Комбинирани препарати и комплексни съединения на алуминия, калция и магнезия

HYDROTALCITE – INN (АТС код: A02AD04)

● **Talcid®** (Байер България ЕООД) – таблетки за дъвчене 500 mg (оп. 20 бр.); перорална суспензия 1000 mg в сашета (оп. по 20 и 50 бр.). ▲ Хидроталцит *неутрализира солната киселина* на стомашния сок и намалява протеолитичната активност на пепсина. Действа *мукозопротективно*.

Показания: Гастрити, язвена болест, рефлукс-езофагит, епигастралгии; хиперацититет, предизвикан от злоупотреба с кофеин, етанол, никотин, консумация на люти храни или лекарства (НСПВЛ, резерпин-съдържащи препарати, ГКС).

Приложение: Хидроталцит се приема орално 1–2 h след хранене и вечер преди лягане в доза 500 mg 3–4 пъти на ден в продължение на 1 мес. МЕД за възрастни е 1 g. При комедикация с тетрациклини и феропрепарати е необходим интервал от 2–3 h между тяхното приемане и това на хидроталцит.

При **предозиране** се наблюдава диария. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хидроталцит, тежки УБФ.

MAGALDRATE – INN (АТС код: A02AD02)

● **Almadrat T®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ▲ Препаратът съдържа алуминиево-магнезиев хидроксид дисулфат хидрат, който повишава pH на стомашния сок и намалява активността на пепсина.

Показания: Язвена болест, хиперацидни гастрити, езофагити, епигастралгия при диетични грешки или предизвикана от кофеин, алкохол, никотин, някои лекарства.

Приложение: На възрастни и деца > 12 г. магалдрат се прилага орално по 500–1000 mg до 6 пъти на ден. При прием на празен стомах облекчение настъпва след 30 до 60 min, а с храна – след 2 до 3 h. Лечението продължава от 10 до 30 дни.

Взаимодействия: Magaldrate намалява чревната резорбция на тетрациклини, флуоропрепарати, феропрепарати, дигоксин, кумаринови антикоагуланти, индометацин, бензодиазепини. Препоръчва се интервалът между приемите на посочените лекарства и магалдрат-съдържащи продукти да бъде не по-кратък от 1 h.

Нежелани реакции: Диария, енцефалопатия, остеомаляция (при продължително приемане от пациенти с ХБН). **Противопоказания:** Тежка БН, свръхчувствителност към магалдрат.

STOP ACID® (Панацея 2001) – таблетки за дъвчене (оп. 20 бр.), съдържащи 158 mg Magnesium hydroxide и 190 mg Calcium carbonate. ▲ ХД с антиациден ефект.

Показания: Хиперацититет; остри и хронични гастрити; язвена болест на стомаха и дванадесетопръстника; функционални нарушения на стомаха.

Приложение: При необходимост – 1 до 2 таблетки с малко вода. Препоръчителна ДД – до 3 таблетки.

Взаимодействия: Stop acid намалява значително чревната резорбция на редица лекарства (азитромицин, еритромицин, тетрациклини, флуорохинолони, кетоконазол, итраконазол, СГ, препарати на желязото, атенолол, каптоприл, калцитриол, алендронат, габапентин). Прилагането му 2 h преди или след приема на тези лекарства само до известна степен отслабва това нежелано взаимодействие.

Противопоказания: ХБН; деца под 6 г., свръхчувствителност към съставките на препарата.

STOP ACID PLUS® (Панацея 2001) – таблетки с вкус на ванилия, без захар (оп. 20 бр.). Всяка таблетка съдържа: 200 mg Magnesium hydroxide, 200 mg Calcium carbonate и 80 mg Sodium carbonate. ХД с антиациден ефект. Има показанията и приложението на Stop acid (вж. по-горе).

A02AF Антиациди в комбинация с антифлатулентни (карминативни) средства

ALMALOX® (АТС код: A02AF02) („Актавис“ ЕАД) – суспензия във флакони по 170 и 200 ml (оп. 1 бр.). В 5 ml суспензия се съдържа 340 mg Aluminium hydroxide; 395 mg Magnesium hydroxide и 36 mg Simethicone. ▲ Препаратът притежава *антиациден и мукозопротективен ефект*, които се дължат на съдържанието на алуминиев и магнезиев хидроксид. Симетиконът е високомолекулен полимер, понижаващ повърхностното напрежение на най-малките газови мехурчета в слюзта на чревното съдържимо.

Показания: Язвена болест, гастрит и гастродуоденит, рефлукс-езофагит, диспепсия, метеоризъм.

Приложение: Almalox се приема 1 h след хранене и вечер преди лягане. При язвена болест, гастрити и неязвена диспепсия се предписва по 2 дозировъчни лъжички 4 пъти дневно, а при рефлукс-езофагит – по 3 лъжички 4 пъти дневно. След постигане на терапевтичен ефект се преминава на ПД – 2 лъжички 4 пъти дневно.

Взаимодействия: Almalox намалява резорбцията и бионаличността на тетрациклини, изониазид, ципрофлоксацин, кетоконазол, H₂-блокери, препарати на желязото, карденолиди, фенотиазини. Интервалът между приемането на Almalox и изброените лекарства трябва да бъде ≤ 2 h.

Нежелани реакции: Повръщане, промяна във вкуса. **Противопоказания:** БН, деца под 14 г., повишена чувствителност към съставките на препарата.

A02AX Антиациди, други комбинации

ACIDRINE® (АТС код: A02AX00) (Solvay Pharma) – таблетки (оп. 40 бр.). Препаратът съдържа основен алуминиев ацетат (действащ антиацидно), галактонов сулфат (действащ антипептично и мукозопротективно) и миртекаин (локален анестетик).

Показания: Язвена болест, хиперацидни гастрити, рефлукс-езофагит.

Приложение: По 1 таблетка 1–2 h след хранене и вечер преди лягане.

Взаимодействия: Намалява резорбцията на тетрациклини, феропрепарати, салицилати, индометацин, дигоксин, тиазидни диуретици, изониазид.

Нежелани реакции: Запек, хипофосфатемия (при продължително приложение). **Противопоказания:** Пациенти с ХБН на хемодиализа (поради риск от развитие на енцефалопатия).

NEOBIANACID® (Aboca) – таблетки (оп. по 15 и 45 бр.). МИ. Съдържа: дехидратиран гел от листа на столетник, лиофилизирана слюз от корен на ружа и ечемик, лиофилизиран екстракт от корен на сладко коренче, варовик (калциев карбонат), натриев бикарбонат и др. *Действа антиацидно и мукозопротективно*. Отстранява симптоми на пирозис и гастралгия при хиперацитидитет. Използва се, вкл. по време на бременност и кърмене. Приема се по 1 таблетка след основния хранения и вечер преди лягане. Препоръчва се NeoBianacid да се приема поне 2 h преди или след приема на лекарствени продукти (особено тетрациклини) поради възможни нежелани взаимодействия.

A02B Лекарства за лечение на пептична язва и ГЕРБ

A02BA H₂-рецепторни антагонисти

FAMOTIDINE – INN (АТС код: A02BA03)

● **Famosan Alkaloid®** (Алкалоид ЕООД) – филмирани таблетки по 20 mg (оп. 20 бр.) и 40 mg (оп. 10 бр.). ● **Famultran®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lecedil®** (Zdravlje) – филм-таблетки по 20 mg (оп. 40 бр.) и 40 mg (оп. 20 бр.). ● **Quamatel®** (Gedeon Richter PLC) – субстанция 20 mg във флакони, плюс разтворител 5 ml в ампули; филм-таблетки 40 mg (оп. 14 бр.). ▼ Оралната бионаличност на фамотидин е 40–45%, СПП 15–22% и t_{1/2} 3 h (при УБФ – до 20 h). Препаратът се отделя с урината предимно непроменен. ▲ Фамотидин блокира H₂-хистаминергичните рецептори (табл. А3). Той намалява продукцията на солна киселина и пепсин, както и базалната и стимулираната стомашна секреция. В това отношение е 70 пъти по-мощен в сравнение с циметидин* и 7 пъти – с ранитидин. Антисекреторният ефект на фамотидин продължава около 12 h.

Таблица А3. Ефекти, свързани с активиране на G-протеин-свързаните H₂-хистаминергични рецептори

Орган	Ефекти
Миокард	Тахикардия, положителен ино- и хронотропен ефект
Стомашни жлези	Увеличаване секрецията предимно на солна киселина
Артериали	Понижаване на артериалното налягане

Показания: Язвена болест, рефлукс-езофагит, кървене от горните отдели на СЧТ, изострен хроничен панкреатит. За ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция фамотидин се комбинира с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: При язвена болест фамотидин се приема *орално* по 20 mg сутрин и вечер или 40 mg вечер в продължение на 4–8 седмици. При *синдрома на Zollinger–Ellison* се дозира от 20 до 40 mg/6 h. Фамотидин може да се инжектира *венозно* (за 2–3 min) по 20 mg/12 h. Той се разтваря *ex tempore* с 10 ml физиологичен разтвор. При необходимост същата ЕД се разрежда със 100 ml физиологичен разтвор и се инфузира венозно за 20–30 min. При КК < 30 ml/min МДД фамотидин е 20 mg.

Нежелани реакции: Анорексия, главоболие, отпадналост, повдигане, повръщане, запек, метеоризъм; по-рядко – диария, повишаване на плазмените нива на трансаминазите, левко- и тромбоцитопения, обриви, намаляване резорбцията на кетоконазол (поради повишаване на стомашното pH). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към H₂-блокери, стомашен карцином.

GASTROPROTECT® (АТС код: A02BA53) ("Адифарм" ЕАД) – таблетки за дъвчене (оп. по 2, 3, 4, 6 и 12 бр.). ▲ Всяка таблетка съдържа: фамотидин – 10 mg, магнезиев хидроксид – 165 mg и калциев карбонат – 800 mg. Фамотидин блокира H₂-хистаминовите рецептори и потиска базалната, нощната и стимулираната от храна и други фактори стомашна секреция. Магнезиевият хидроксид и калциевият карбонат неутрализират солната киселина на стомашния сок.

Показания: За краткотрайно отстраняване на симптоми, предизвикани от повишена стомашна секреция (киселини, парене, гастралгия, метеоризъм, гадне, singultus), които са свързани с гастрит, ГЕРБ, пилороспазм, грешки в диетата, прием на лекарства с улцерогенна активност, злоупотреба с тютюн или алкохол; хиперацидитет; неязвена диспепсия.

Приложение: При възрастни и деца над 16 г. се препоръчва в доза 1 таблетка за дъвчене. С цел профилактика на повишена стомашна киселинност Гастропротект се прилага по 1 таблетка 15 до 30 min преди приема на дразнещи храни и/или напитки. МДД е 2 таблетки.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, тежко УЧФ.

NIZATIDINE – INN (АТС код: A02BA04)

● **Axid®** („Чайкафарма“ АД) – разтвор за i.v. инфузия 100 mg/4 ml във флакони (оп. 5 бр.). ▲ Селективно блокира H₂-хистаминергичните рецептори, в резултат на което потиска базалната и стимулираната стомашна секреция.

Показания: Язвена болест, рефлукс-езофагит. За ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция препаратът се комбинира с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При язвена болест във фаза на изостряне на възрастни низатидин се прилага в доза 300 mg p.o. вечер преди лягане или 150 mg 2 пъти дневно в продължение на 4–8 седмици. За профилактика на язвени рецидиви той се приема по 150 mg вечер преди лягане. При *рефлукс-езофагити* низатидин се прилага по 150 mg/12 h p.o. Курсът на лечение е 10–12 седмици. При бъбречна недостатъчност ДД низатидин се намалява, защото 60% от продукта се екскретира с урината в непроменен вид. При КК от 20 до 50 ml/min ДД е 150 mg/48 h, а при КК < 20 ml/min – 150 mg/72 h. За приготвяне на *инфузионен разтвор* на низатидин са подходящи 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза, 5% разтвор на Рингер или натриев хидрогенкарбонат. За провеждане на непрекъсната i.v. инфузия 300 mg низатидин предварително се разреждат със 150 ml разтвор. Скоростта на инфузията е 10 mg/h. За провеждането на прекъсната i.v. инфузия 100 mg низатидин се разреждат със 50 ml разтвор и се вливат в продължение на 15 min 3 пъти на ден.

Взаимодействия: При комедикация с Аспирин във високи ДД (> 4 g) се наблюдава повишаване на плазмената му концентрация. При болни с язва на стомаха преди започване на лечението трябва да се изключи стомашен карцином.

Нежелани реакции: Повръщане, повишаване на плазмените нива на трансаминазите и алкалната фосфатаза; фалшиво позитивиране на клинично-лабораторните тестове за определяне на уробилиноген; кожни обриви, уртикария, еозинофилия, бронхоспазм; анемия; рядко – сънливост, хиперхидроза, тахикардия, анемия, тромбоцитопения, хиперурикемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към низатидин или други H₂-блокери.

RANITIDINE – INN (АТС код: A02BA02)

● **Ranitidin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 150 и 300 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Ranitidine Sopharma®** (Софарма АД) – филм-таблетки 150 (оп. по 10, 20 и 60 бр.); филм-таблетки 300 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор в ампули 50 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ● **Ranitidine Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 150 (оп. по 20 и 60 бр.). ● **Ranitidin Unipharm®** (Унифарм АД) – филм-таблетки по 75 mg (оп. 30 бр.), 150 mg (оп. по 20 и 60 бр.) и 300 mg (оп. 30 бр.). ● **Zantac®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 6 и 12 бр.). ▼ Ранитидин има t_{1/2} 2 h и уринна екскреция в непроменен вид 30%. При БН може да кумулира. ▲ Ранитидинът намалява количеството и киселинността на стомашния сок. Понижава с 60% дневната и с 90% нощната секреция на солна киселина. Потиска продукцията на солна киселина и пепсин в стомаха, но не повлиява мукусната секреция.

Показания: Язвена болест на дванадесетопръстника и доброкачествена стомашна язва, вкл. причинена от НСПВЛ; хиперацидитет; рефлукс-езофагит; за симптоматично облекчаване при ГЕРБ; синдром на Zollinger–Ellison; постоперативни язви; хронични епизодични диспепсии, характеризирани се с пирозис; стрес-улкус при тежко болни; рецидивиращи кръвоизливи у болни с пептични язви; преди въвеждане в обща анестезия на пациенти, изложени на риск от киселинна аспирация (синдром на Mendelson), особено по време на раждане. За ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция ранитидинът се комбинира с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За лечение на язвена болест в острия период при възрастни ранитидин се назначава орално по 150 mg сутрин и вечер или 300 mg вечер. Вечерната доза трябва да се приема хронофармакологично. Клиничният опит показва, че е по-добре тя да се приема в 6 часа след обяд (а не в 10 часа вечерта), защото стомашната секреция се засилва след 7 часа вечерта. В повечето случаи лечението продължава 4 седмици. При язва на дванадесетопръстника доза от 300 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици има по-бърз лечебен ефект, отколкото дози от 150 mg два пъти дневно или 300 mg вечер. Поддържащо лечение е 150 mg еднократно вечер (за пушачи – 300 mg вечер). За профилактика на улцерогенното действие на НСПВЛ ранитидин се предписва по 150 mg сутрин и вечер заедно с НСПВЛ. В острия период на рефлукс-езофагит препаратът се назначава по 150 mg сутрин и вечер или 300 mg вечер. Лечението продължава от 8 до 12 седмици. При пациенти със средно тежка до тежка форма на езофагит дозировката може да се увеличи до 150 mg/6 h дневно в продължение на 12 седмици. Поддържащо лечение се провежда със 150 mg сутрин и вечер. За симптоматично облекчаване на гастроезофагеалния рефлукс се препоръчва по 150 mg/12 h ранитидин в продължение на 2 седмици. Ако за този период не настъпи подобрение, лечението може да продължи още 2 седмици. При синдром на Zollinger-Ellison ранитидин се приема в доза 150 mg/8 h. За профилактика на синдром на Zollinger-Ellison ранитидин може да се инфузира i.v. със скорост 25 mg/h, а мускулно се инжектира неразреден в доза 50 mg.

За лечение на активна пептична язва при деца ранитидин се прилага орално в ДД от 4 до 8 mg/kg, разделена в две ЕД. МДД е 300 mg, терапията продължава 28 дни. При ГЕРБ ранитидин се прилага в ДД от 5 до 10 mg/kg, разделена на два орални приема.

Взаимодействия: Ранитидинът намалява оралната бионаличност на кетоконазола, а сукралфатът понижава резорбцията на ранитидин.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж; замъглен визус (което се дължи на промяна в акомодацията); кожни обриви, вкл. редки случаи на erythema multiforme; повишаване стойностите на серумните трансаминази; левко- и тромбоцитопения; констипация/диария; остър панкреатит; брадикардия, AV блок; артралгия, миалгия; рядко – асистолия след парентерална апликация на ранитидин. **Противопоказания:** Съмнение за малигнена дегенерация на стомашна язва, свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, остра порфирия.

A02BC Инхибитори на протонната помпа (H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатаза)

ESOMEPRAZOLE – INN (ATC код: A02BC05)

● **Emanera**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30 и 50 бр.).
 ● **Esmerol**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Esomeprazole Accord**® (Accord Healthcare Ltd) – прах 40 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 8 mg/ml във флакон с вместимост 6 ml (оп. по 1, 10 и 50 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Esomeprazole Cipla**® (Cipla Europe NV) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 3, 7, 14, 15, 28 и 30 бр.). ● **Esomeprazole Genericon**® (Genericon Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Esomeprazole Hospira**® (Hospira UK Ltd) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор 40 mg/5 ml във флакон (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). ● **Esomeprazole Polpharma**® (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор 40 mg/15 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Esomeprazole Ranbaxy**® (Ranbaxy UK Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Esomeprazole Teva**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.).
 ● **Esomeprazole Tchaikapharma**® ("Чайкафарма" АД) – прах 40 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 8 mg/ml във флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Gastrocid Eso**® (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки 20 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ● **Helides**® (Zentiva k.s.) – стомашно-устойчиви капсули и таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 14, 15, 28 и 90 бр.). ● **Meprene**® – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 90 и 98 бр.). ● **Mepezor**® (Sandoz d.d.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.); прах за инжекционен/инфузионен разтвор 40 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Mesopral**® (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 90 и 98 бр.). ● **Nexium**® (AstraZeneca AB) – стомашно-устойчиви таблетки 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.); прах 40 mg/5 ml за инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 10 бр.). ● **Nexium Control**® (Pfizer Consumer Healthcare Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки 20 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ● **Nexopral**® (Софарма АД) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Ormus**® (Stada Arzneimittel AG) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 90 и 98 бр.); прах 40 mg за приготвяне на инжекционен и инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Refluxend**® (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Remesolin**® (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 25, 28, 30 и 50 бр.). ● **Somefar**® (Specifar S.A.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Xantrazol**® (Байер България ЕООД) – стомашно-устойчиви капсули 40 mg (оп. по 7 и 14 бр.).
 ▼ Езомепразол има оралната бионаличност 64% след ЕД 40 mg и до 89% след всекидневно приложение в същата доза. МПК на продукта се измерва 1–2 h след приема, СПП е 97%, a_{t1/2} – 1,3 h. Приемането на препарата с храна забавя и намалява неговата резорбция, въпреки че това няма значимо влияние върху антиацидната му активност. Езомепразол се метаболизира при участие главно на CYP2C19 и в по-малка степен CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфонът, който е основният метаболит в плазмата. Метаболитите на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Метаболизмът на препарата не се променя значимо при ПНВ, но при болни с УЧФ той може да бъде влошен. Степента на метаболизиране значително намалява у пациенти с тежко УЧФ. Почти 80% от приетата ДД се екскретира под формата на неактивни метаболити с урината. ▲ Езомепразол е L-изомер на омепразол. Той е слаба основа и се натрупва в силно киселата среда на секреторните каналчета на париеталните клетки,

където инхибира H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазата (протонна или киселинна помпа) и потиска базалната и стимулираната киселинна секреция.

Показания: Ерозивен рефлукс-езофагит; продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив; ГЕРБ; в комбинация с подходящи АБС за ерадикация на *H. pylori* или за предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *H. pylori*; *превенция на повторно кървене при пациенти след терапевтична ендоскопия при остро кървене от пептична язва.*

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2

Приложение: (1) При наличие на изразен консумативен синдром, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена и в случаите когато се подозира или е установена стомашна язва, трябва да се изключи малигненост, тъй като лечението с езомепразол може да облекчи симптомите и да забави диагностиката. Таблетките се поглъщат цели с вода без да се дъвчат или размачкват. За лечение на ерозивен рефлукс-езофагит езомепразол се приема в ДД 40 mg 1 път дневно в продължение на 4 седмици. Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които симптомите персистират. Симптоматично лечение на ГЕРБ се провежда с ДД 20 mg в 1 прием при пациенти без езофагит; ако не се постигне контрол на симптомите след 4-седмична терапия, пациентът трябва да се изследва допълнително. След отзвучаване на симптоматиката, последващ контрол на заболяването може да се достигне, ако езомепразол се приема в същата доза веднъж дневно при нужда. За профилактика или лечение на язва на дванадесетопръстника, свързана с *H. pylori*, се провежда комбинирано 7-дневно лечение с езомепразол (20 mg/12 h), амоксицилин (1 g/12 h) и кларитромицин (500 mg/12 h). (2) Ако пероралното приложение е невъзможно, езомепразол се прилага венозно (за около 3 min) или венозно инфузионно (за 30 min). При възрастни ДД варира от 20 до 40 mg в една апликация. Инжекционният разтвор с концентрация 8 mg/ml се приготвя чрез добавяне на 5 ml физиологичен разтвор във флакона, съдържащ 40 mg езомепразол. Разтворът за инфузия се приготвя посредством разреждане на първоначалният 0,8% разтвор с 95 ml физиологичен разтвор. След терапевтична ендоскопия поради остра кървяща дуоденална или стомашна язва се инфузират 80 mg езомепразол (разреден в 100 ml физиологичен разтвор) за 30 min, след което се продължава с непрекъсната венозна инфузия на продукта със скорост 8 mg/h в продължение на още 72 h (3 денонощия). Не е необходимо коригиране на ДД езомепразол при ПНВ или болни с БН. При тежко чернодробно увреждане МДД езомепразол е 20 mg.

Взаимодействия: Намалената стомашна киселинност по време на лечение с езомепразол може да повлияе значително резорбцията на кетоназол, итраконазол и други лекарства. Езомепразол инхибира CYP2C19 и ако той се прилага едновременно с диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин или фенитоин, които се метаболизират от същия ензим, плазмените им концентрации може да се увеличат и да се наложи намаление на техните ДД. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин при започване или прекъсване на лечението с езомепразол. Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *H. pylori*, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицинът например е мощен инхибитор на CYP3A4; поради това трябва да се отчитат неговите противопоказания и взаимодействия, ако тройната комбинирана терапия се прилага на болни, приемащи лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4.

Нежелани реакции: Главоболие, коремна болка, диария, метеоризъм, ксеростомия, гадене, повръщане, обстипация, дерматит, сърбеж, уртикария (вж. още омепразол по-долу). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към езомепразол, субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на лекарствения продукт; пациенти с генетична непоносимост към фруктоза, малабсорбция на глюкоза и галактоза, недостатъчност на суκραзоизомалтаза; деца.

LANSOPRAZOLE – INN (ATC код: A02BC03)

●Lansoprol® 15 (Нобел Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви капсули 15 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●Lansoprol® 30 (Нобел Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви капсули 30 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●LanzAcid® ("Чайкафарма" АД) – ентросолвентни капсули 30 mg (оп. 30 бр.). ●Lanzul® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули 30 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▲ Ланзопразол е протонен инхибитор. Потиска последната фаза от секрецията на солна киселина.

Показания: Язвена болест, езофагеален рефлукс, синдром на Zollinger–Ellison, хиперацидитет; за ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция в комбинация с подходящи АБС.

Показания: Язвена болест, езофагеален рефлукс, синдром на Zollinger–Ellison, хиперацидитет; за ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция в комбинация с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При язвена болест на дванадесетопръстника ланзопразол се приема сутрин по 30 mg 2–4 седмици. При язвена болест на стомаха и ерозивно-язвен езофагит той се предписва в същата ДД 4–8 седмици. При пептична язва, свързана с *H. pylori*, препаратът се назначава по 30 mg 2 пъти дневно в продължение на 10–14 дни в комбинация с кларитромицин и амоксицилин. Преди започване на лечението с ланзопразол при пациенти с язва на стомаха трябва да се изключи неоплазма.

Взаимодействия: Сукралфат* забавя и намалява чревната резорбция на ланзопразол с около 30%. Ланзопразол може да инхибира метаболизма на диазепам и фенитоин. Антиациди, съдържащи алуминиев и магнезиев хидроксид, могат да се приемат не по-рано от 2 h след приема на ланзопразол.

Нежелани реакции: Диария, коремни болки, рядко – запек, цефалгия, сънливост, световъртеж, кожни обриви, фарингити, ринити, мигалгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ланзопразол, деца (поради липса на данни).

OMEPRAZOLE – INN (ATC код: A02BC01)

●Bioprazol® (Инбиотех ООД) – капсули 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●Gastrocid® (Actavis Group PTC ehf.) – капсули 20 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●Helicid® (Zentiva k.s.) – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 14, 28

и 90 бр.). ●**Helicid 40 inf**[®] (Zentiva k.s.) – прах 40 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ●**Loprilin**[®] (Genericon Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви капсули по 10, 20 и 40 mg (оп. по 5, 7, 14, 15, 28, 3, 56 и 90 бр.). ●**Omeprazole**[®] (Generics Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ●**Omeprazole**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви капсули 20 mg (оп. 14 бр.). ●**Omeprazole Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30 и 60 бр.). ●**Omeprazole Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви капсули 20 mg (оп. по 7, 1, и 28 бр.). ●**Omeprazole Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG/Accord Healthcare Ltd) – стомашно-устойчиви капсули по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30 и 60 бр.). ●**Omeprazole Zentiva**[®] (Zentiva k.s.) – стомашно-устойчиви капсули по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14 и 280 бр.). ●**Omeprazole**[®] (LaborMed-Pharma S.A.) – стомашно-устойчиви капсули 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ●**Sopral**[®] (Софарма АД) – стомашно-устойчиви капсули 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.); прах 40 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклена ампула с вместимост 10 ml (оп. 5 бр.). ●**Ulcoprol**[®] („Актавис“ ЕАД) – стомашно-устойчиви капсули по 20 mg (оп. по 30 бр.); прах 40 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 15 ml (оп. 5 бр.). ●**Uitop**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Омепразол е рацемична смес от D- и L-езомепразол. Има орална бионаличност 35–60%, СПП 95% и t_{1/2} 30–60 min. ▲ Инхибира H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазата (протонната помпа) в пристенните клетки на стомашните жлези и потиска последната фаза от секрецията на солна киселина. Антиацидният му ефект се проявява бързо.

Показания: Язвена болест, рефлукс-езофагит, синдром на Zollinger–Ellison, хиперацидитет. За ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция се комбинира с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За лечение на дуоденална и стомашна язва и рефлукс-езофагит омепразол се предписва *орално* в доза 20 до 60 mg 1–2 пъти на ден *преди хранене* в продължение на 4–8 седмици. При синдрома на Zollinger–Ellison се използват по-високи дози (80–120 mg два пъти на ден). Бавно венозно или инфузионно омепразол се прилага по 10–20 mg 1 път на ден.

Нежелани реакции: Главоболие, гадене, метеоризъм, флатуленция; световъртеж, парестезии, нарушения в съня; потискане метаболизирателно на диазепам, фенитоин и кумариновите антикоагуланти и повишаване на техните плазмени концентрации. **Противопоказания:** Комедикация с ампицилин, кетоконазол, железни соли; повишена чувствителност към омепразол.

PANTOPRAZOLE – INN (ATC код: A02BC02)

●**Acidwell**[®] (Sandoz d.d.) – ентросолвентни таблетки 20 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ●**Controloc**[®] (Takeda GmbH) – ентросолвентни таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Controloc Control**[®] (Takeda GmbH) – ентросолвентни таблетки 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Noacid**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ●**Nolpaza**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – ентросолвентни таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ●**Nolpaza control**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – ентросолвентни таблетки 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ●**Panrazol**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ●**Panrazol Control**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ●**Pantoprazole Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – лиофилизиран прах 40 mg за приготвяне на i.v. разтвор в стъклен флакон с вместимост 10 ml (оп. по 1, 10, 20 и 50 бр.). ●**Pantoprazol KRKA**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 84 и 100 бр.). ●**Pantoprazole Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – лиофилизиран прах 40 mg за приготвяне на i.v. инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 10 ml (оп. 10 бр.). ●**Prazolid**[®] (Екофарм Груп АД) – стомашно-устойчиви таблетки 20 mg (оп. по 7 и 10 бр.). ●**Prazolpan**[®] (Тева Фармасютикълс ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.); прах 40 mg за приготвяне на i.v. инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 15 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ●**Pulcet**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 4, 14 и 28 бр.). ●**Surmera**[®] (Takeda GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 40 mg (оп. по 7, 14, 30 и 60 бр.). ●**Tecta**[®] (Takeda GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 40 mg (оп. по 7, 14, 30 и 60 бр.). ●**Ulprix**[®] (Glenmark Pharmaceutical s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56, 98 и 100 бр.). ▲ Пантопразол потиска продукцията на солна киселина в стомаха чрез инхибиране на ензима H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатаза.

Показания: Язвена болест във фазата на изостряне; ГЕРБ, синдром на Zollinger–Ellison. За ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция препаратът се комбинира с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: На възрастни продуктът се назначава орално по 40 mg сутрин преди хранене. МДД е 80 mg. При язвена болест на стомаха лечението продължава 4 седмици, а при язвена болест на дуоденума – 2 седмици. При ГЕРБ препаратът се приема по 40 mg/24 h в продължение на 8 до 14 дни.

Нежелани реакции: Безапетитие, повръщане, диария; еритем, булозен кожен обрив, сърбеж; понякога – главоболие, смущения в съня, отпадналост, нарушения на зрението; жажда; често уриниране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пантопразол; деца.

RABEPRAZOLE – INN (ATC код: A02BC04)

●**Acilesol**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – ентросолвентни таблетки 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ●**Pariet**[®] (Johnson & Johnson d.o.o.) – ентросолвентни таблетки 20 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ●**Rabelinz**[®] (Alchemia Ltd) – ентросолвентни таблетки 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rabeprazol Liconsa**[®] (Lab. Liconsa S.A.) – ентросолвентни таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rabeprozol**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – ентросолвентни таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Zulbex**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) –

ентеросолвентни таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Има орална бионаличност 52% (което е свързано с бърз и екстензивен чернодробен метаболизъм), $t_{1/2\beta}$ – 90 min и СПП 97%. При приемане на 20 mg рабепразол антисекреторният ефект се проявява след 1 h, максималният – след 4 h и отзвучава напълно след 48 h. ▲ Рабепразол инхибира H^+/K^+ -аденозинтрифосфатаза в париеталните клетки във фундусната част на стомаха и намалява дозозависимо продукцията на солна киселина.

Показания: Активна дуоденална или стомашна доброкачествена язва; ерозивна или улцерогенна форма на ГЕРБ; за ерадикация на хеликобактерна стомашна инфекция в комбинация с подходящи АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При активна язвена болест рабепразол се предписва в ДД 20 mg в 1 прием сутрин преди хранене. Лечението продължава 4–6 седмици (в отделни случаи – до 12 седмици). При ерозивна или улцерогенна форма на ГЕРБ лечението започва с 20 mg/24 h и продължава 4–8 седмици. При необходимост от дългосрочно поддържащо лечение ДД варира от 10 до 20 mg.

Взаимодействия: Рабепразол намалява с 33% плазмените нива на кетоконазол и с 22% на дигоксин.

Нежелани реакции (с честота $\geq 5\%$): Главоболие, диария, гадене; от 2% до 5% – ринит, коремна болка, астения, метеоризъм, повръщане, спиналгия, метеоризъм, грипоподобен синдром, фарингит, кашлица, безсъние; $\leq 1\%$ – сънливост, раздразнителност, обриви, болки в гръдния кош, ксеростомия, диспепсия, бронхит, синусит, хълцане, мускулни крампи в подбедриците, артралгия, фебрилитет, уроинфекции; много рядко – анорексия, гастрит, увеличение на т.м., депресия, зрителни смущения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към рабепразол, шофиране и работа с машини без опора.

A02BD Антихеликобактерни комбинации

☞ В стомашния сок на 95% от болните с дуоденална язва се изолира киселиноустойчивият бактерий *Helicobacter pylori*. Комплексната патогенетична терапия на язвената болест включва средства, потискащи действието на агресивните фактори на стомашния сок (пепсин, солна киселина); средства, засилващи действието на протективните фактори (муцин), антихеликобактерни средства и спазмолитици.

☞ Антихеликобактерна активност имат препаратите: Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazole, тетрациклини и някои флуорохинолини (Gatifloxacin*, Levofloxacin, Moxifloxacin). През последните няколко години резистентните към метронидазол щамове *Helicobacter pylori* се увеличават. Антихеликобактерните средства проявяват своята активност при високо pH. Затова сега най-често две антихеликобактерни средства се комбинират с протонен инхибитор (или по-рядко – с H_2 -блокатор). Висока степен на ерадикация на *H. pylori* се постига чрез 10-дневни лечебни курсове пролет и есен с една от посочените по-долу *тройни комбинации*. Лечението с протонния инхибитор или H_2 -блокатора продължава още две седмици след прекратяване приемането на антихеликобактерните средства.

- ☞ omeprazole + amoxicillin + metronidazole
- ☞ lansoprazole + tetracycline + metronidazole
- ☞ lansoprazole + amoxicillin + metronidazole
- ☞ pantoprazole + amoxicillin + clarithromycin
- ☞ omeprazole + amoxicillin + clarithromycin
- ☞ esomeprazole + amoxicillin + clarithromycin
- ☞ lansoprazole + amoxicillin + clarithromycin
- ☞ bismuth subcitrate + tetracycline + metronidazole
- ☞ lansoprazole + clarithromycin + tinidazole
- ☞ lansoprazole + amoxicillin + levofloxacin

BISMUTH SUBCITRATE & TETRACYCLINE & METRONIDAZOLE (АТС код: A02BD08)

● **Pylera®** (Aptalis Pharma SAS) – капсули (оп. 120 бр.). Всяка капсула съдържа: бисмутов субцитрат калий 140 mg (еквивалентен на бисмутов оксид 40 mg), тетрациклин 125 mg и метронидазол 125 mg.

Показания: В комбинация с омепразол Pylera се използва за ерадикация на *H. pylori* и профилактика на рецидив на пептична язва.

Приложение: Всяка ЕД Pylera съдържа три еднакви капсули. *ДД за възрастни е 12 капсули*. Pylera се назначава *орално 4 пъти на ден*, съответно по 3 капсули след закуска, след обяд, след вечеря и преди лягане. Капсулите се приемат с малко количество храна и с около 250 ml вода (особено дозата преди лягане, за да се минимизира риска от езофагеално разявяване, дължащо се на тетрациклина). Лечението продължава 10 дни, като то се съчетава с приемането на 20 mg омепразол два пъти на ден, заедно с ЕД Pylera, съответно *след закуска и след вечеря*.

Нежелани реакции: Орални и/или вагинални кандидози, анорексия, дизгеузия (вкл. метален вкус в устата), главоболие, замаяност, сънливост, хипоестезия, тремор, диария, гадене, черни фекалии, болка в горната част на корема, ксеростомия, констипация или диария, стоматит, обезцветяване на езика, оригване, астения, гръдна болка, кожен обрив, сърбеж. **Противопоказания:** УЧФ, УБФ, деца под 12 г., бременност, кърмене, свръхчувствителност към някоя от съставките.

A02BX Други лекарства за лечение на пептична язва и ГЕРБ

GAVISCON (АТС код: A02BX13)

● **Gaviscon advance®** (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd) – орална суспензия, съдържаща Sodium alginate 100 mg/ml и Potassium hydrogen carbonate 20 mg/ml в стъклени флакони по 80, 100, 125 и 150 ml (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка). ● **Gaviscon cool mint liquid®** (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd) – орална суспензия с ментов вкус, съдържаща Sodium alginate 50 mg/ml, Sodium hydrogen carbonate 26.7 mg/ml и Calcium carbonate 16 mg/ml в стъклени флакони по 80, 100, 125 и 150 ml (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка). ● **Gaviscon liquid sachets®** (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd) – орална суспензия 10 ml, съдържаща Sodium alginate 500 mg, Sodium hydrogen carbonate 267 mg и Calcium carbonate 160 mg в сашета (оп. по 2, 4, 6, 8, 10, 20 и 30 бр.). ● **Gaviscon Peppermint Tablets®** (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd) – таблетки за дъвчене с ментов вкус, съдържащи Sodium alginate 250 mg, Sodium hydrogen carbonate 133.5 mg и Calcium carbonate 80 mg (оп. по 8, 12, 16, 20 и 24 бр.). ● **Gaviscon Strawberry Tablets®** (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd) – таблетки за дъвчене с ягодов вкус, съдържащи Sodium alginate 250 mg, Sodium hydrogen carbonate 133.5 mg и Calcium carbonate 80 mg (оп. по 8, 12, 16, 20 и 24 бр.). ▲ Gaviscon образува по повърхността на стомашната лигавица слой, защитен от действието на солната киселина и пепсина.

Показания: Симптоматична терапия на ГЕРБ (киселинна регургитация и нарушено храносмилане след хранене, по време на бременност или при рефлуксен езофагит).

Приложение: При деца над 12 г. и възрастни ЕД на *Gaviscon advance* варира от 5 до 10 ml, *Gaviscon cool mint liquid* – 10 до 20 ml, а *Gaviscon liquid sachets* – от 10 до 20 ml. ЕД се приема след всяко хранене и вечер преди лягане. *Gaviscon Peppermint Tablets* се назначава в доза 1 таблетки за дъвчене от 2 до 4 пъти на ден. Между приема на Gaviscon и други лекарства се препоръчва 2-часов интервал.

Противопоказания: Анамнеза за свръхчувствителност към съставките на продукта; фенилкетонурия (поради съдържанието на аспартам).

COLLOIDAL BISMUTH SUBNITRATE (АТС код: A02BX05)

● **De-Nol** (Astellas Pharma d.o.o.) – филм-таблетки 120 mg (оп. 40 бр.). ▲ Колоидалният бисмутов субцитрат се свързва селективно с дъното на язвения дефект без да се резорбира, осигурявайки около 6-часова улцеропротекция. Стимулира продукцията на PGE₂. Има известен потискащ ефект върху растежа на *H. pylori*.

Показания: Гастрит, язвена болест на стомаха и дванадесетопръстника, функционална неизвезена диспепсия, ерозивен дуоденит, анастомозит, пептична язва на анастомозата; в комбинация с антисекреторни и АБС – за лечение на хеликобактерна инфекция при язвена болест, хроничен атрофичен гастрит и хроничен активен антрален гастрит, функционална неизвезена диспепсия, ГЕРБ.

Приложение: De-Nol се приема *орално* в доза 120 mg/6 h в продължение на 30 дни. За постигане на ерадикация на *H. pylori* се препоръчва през първите 10–12 дни от лечението да се прилагат едновременно с амоксицилин (500 mg/6 h) и метронидазол (500 mg/8 h).

Взаимодействия: De-Nol намалява чревната резорбция на тетрациклини. Улцеропротективният му ефект не се проявява, ако се приемат едновременно с мляко или антиациди.

Нежелани реакции: Алергични реакции, главоболие, черно оцветяване на фекалиите, СЧ дискомфорт. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към De-Nol, бременност, кърмене.

GASTROPROTECT RAFT® (АТС код: A02BX13) (Адифарм ЕАД) – перорална суспензия 10 ml в сашета (оп. по 10 и 20 бр.); перорална суспензия 150 ml във флакон (оп. 1 бр.). В 10 ml се съдържат: натриев алгинат 500 mg, натриев бикарбонат 267 mg и калциев карбонат 160 mg.

Показания: Облекчение на симптоми на ГЕРБ (киселинна регургитация, повишена стомашна киселинност, нарушено храносмилане след прием на храна), вкл. по време на бременност.

Приложение: (1) *Възрастни и деца над 12 г.* – от 10 до 20 ml след хранене няколко пъти на ден (последният прием трябва да е в часовете преди сън). МДД за възрастни е 80 ml р.о. (2) *Деца от 6 до 12 г.* – от 5 до 10 ml след хранене няколко пъти на ден (последният прием трябва да е в часовете преди сън).

Предупреждения: При комедикация с H₂-блокери, тетрациклини, кетоконазол, флуорохинолони, феросоли, невролептици, пенициламин, ГКС, бета-блокери е необходим интервал не по-малък от 2 h между техния прием и този на Gastroprotect Raft. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, деца под 6 г.

REFLUXAID® (Pharcomed) – антирефлуксен сироп 250 ml в бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка); дъвчащи таблетки (оп. 12 бр.). ХД. Съдържа магнезиев алгинат и екстракти от лайка, липа, копър, анасон и лавандула. Показан при *рефлуксни състояния*, ГЕРБ, дисфагия, дисфония, кашлица. ЕД сироп за деца от 3 до 12 г. е 5 до 10 ml, а за деца над 12 г. и възрастни – 10 до 20 ml (респ. 1 до 2 таблетки за дъвчене). ЕД се приема след всяко хранене и вечер преди лягане.

PIRENZEPINE* – INN (АТС код: A02BX03) – таблетки 25 mg. ▼ Има слаба липофилност, поради което при орално приложение се резорбира около 30% от приетата доза. Неговият t_{1/2} е 12 h, а СПП 10%. Не кумулира. ▲ Пирензепин блокира М₁-рецепторите в парасимпатиковите вегетативни ганглии и М₃-рецепторите в стомашните париетални клетки. Потиска базалната стомашна секреция и още по-силно – секрецията, индуцирана от хистамин, гастрин и АСh. Инхибира образуването на ендогенен хистамин. Повишава вискозитета на стомашния мукус.

Показания: Язвена болест, рефлукс-езофагит, хиперактивни гастрити.

Приложение: Орално преди хранене с малко вода. Лечението стартира с 50 mg пирензепин първия ден, приети вечерта, след което се продължава с 25 до 50 mg сутрин и вечер. Курсът на лечение е 2 до 3 седмици.

Противопоказания: Първите три гестационни месеца, простатен аденом, пилорна стеноза, паралитичен илеус, глаукома, стеноза на уретрата.

SUCRALFATE* – INN (АТС код: A02BX02) – гранули 1 g в сашета и таблетки 1 g. ▲ Представява базична алуминиева хидроксилна сол на захарозата, която не се резорбира. В киселото съдържимо на стомаха сукралфат освобождава алуминиев йон, а останалата част от молекулата му остава отрицателно заредена и полимеризира в бяла вискозна пастоподобна субстанция. Отрицателно заредените молекули на този полимер се свързват с положително натоварените протеини, чиято концентрация е най-висока в ексудата на язвения дефект. *Образува се мукозопротективен слой с трайност около 6 h.* Сукралфат адсорбира 32% от пепсина и го инхибира. Освен това *стимулира освобождаването на PGE₂*, който увеличава продукцията на мукус и подобрява кръвооросването на лигавицата. Препаратът е *най-ефективен при ниско рН* и затова се приема преди хранене.

Показания: Язвена болест на дванадесетопръстника, несвързана с употреба на НСПВЛ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. Приема се преди хранене в доза 1 g/6 h или 2 g/12 h. Обикновено последното приемане е вечер преди лягане. След едномесечно лечение със сукралфат е наблюдавано зарастване на улцерациите в 69 до 92% от случаите при язвена болест на дуоденума и 50 до 80% на стомаха.

Нежелани реакции: Констипация (2,3%), ксеростомия (0,7%), деца.

A03 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛНИ СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ

A03A Лекарства за лечение на функционални чревни нарушения

A03AA Синтетични антихолинергични лекарства, естери с третична аминогрупа

MEBEVERINE – INN (АТС код: A03AA04)

● **Antispasmin®** (Actavis Group PTC Ehf.) – филм-таблетки 135 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Duspatalin®** (Abbott Healthcare Products B.V.) – капсули по 135 и 200 mg (оп. по 20 и 30 бр.). ● **Duspaverin Sopharma®** (Софарма АД) – филм-таблетки 135 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Мебеверин притежава *селективен спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на СЧТ*, дължащ се на *блокиране на натриевите канали*.

Показания: Функционални спазми на колона при първичен и вторичен *colon irritable синдром*, дивертикулит на колона, локални ентерити, язвена болест, жлъчни дискинезии.

Приложение: Орално 20 min преди хранене. На *възрастни* се предписва по 135 mg (= 1 таблетка) 3 пъти дневно.

Нежелани реакции: Гадене, алергични прояви. **Противопоказания:** Бременност, повишена чувствителност към препарата.

A03AB Синтетични антихолинергични лекарства, четвъртични амониеви съединения

GLYCOPYRRONIUM – INN (АТС код: A03AB02)

● **Sialanar®** (Proveca Ltd) – перорален разтвор 320 mcg/ml в бутилки по 250 ml (оп. 1 бр.). ▲ Гликопирониум е синтетичен *кватернерен М-холинолитик*.

Показания: Тежка форма на сиалорея при деца > 3 г. с хронични неврологични нарушения.

Приложение: На деца ≥ 3 г. гликопирониум се назначава орално в доз 12,8 mcg/kg през интервали от 8 h. ДД се повишава постепенно през 7 дни до постигане на терапевтичен ефект, балансиран с приемливи НЛР. МЕД за деца е 64 mcg/kg/8 h.

Взаимодействия: Няма клинични изследвания в тази насока.

Нежелани реакции: Констипация, *retento urinae*, ксеростомия, диария, повръщане, дехидратация, лош дъх от устата, езофагеална кандидоза, мидриаза, фотофобия, понижена слъзна секреция, повишена т.т., раздразнителност, замаяност, страх, главоболие, безсъние, свръхактивност, промени в поведението, цистит, пиелит, назална конгестия, синусит, епистаксис, пневмония, алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

OTILONIUM BROMIDE – INN (АТС код: A03AB06)

● **Spasmomen®** (Berlin-Chemie Menarini Group) – филм-таблетки 40 mg (оп. 30 бр.). Otilonium проявява *блокиращо калциевите канали действие*, а също и известна М-холинолитична активност. *Показан е при colon irritable синдром и чревни спазми.* На *възрастни* ПНВ се назначава по 40 mg 2 до 3 пъти на ден. Отличава се с добра поносимост. В терапевтични дози не проявява атропиноподобни НЛР.

A03AD Папаверин и производни (фосфодиестеразни инхибитори)

DROTAVERINE – INN (АТС код: A03AD02)

● **Dro Spaz®** ("Адифарм ЕАД") – разтвор за инжектиране 40 mg/2 ml в ампули (оп. 10 бр.); таблетки по 40 и 80 mg (оп. 20 бр.). ● **No-Spa®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – разтвор за инжектиране 40 mg/2 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.); таблетки 40 mg (оп. по 20, 24 и 60 бр.). ● **No-Spa Comfort®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки 40 mg (оп. 24 бр.). ▲ Дротаверин е синтетичен папаверинов аналог със спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на

стомаха, червата, жлъчните и пикочните пътища, коронарните и други съдове, свързан с блокиране на фосфодиестеразата.

Показания: Жлъчни, бъбречни и чревни колики, жлъчни дискинезии, кардиоспазм, пилороспазм, язвена болест, спастичен колит, проктит, дисменорея, abortus imminens, забавено разкритие на collum uteri по време на раждане, стенокардия, нарушения в кръвооросването на долните крайници; за предотвратяване на спастично състояние на стомаха и червата при гастроскопия и дуоденално сондиране.

Приложение: Дротаверин се приема *орално* в доза 40–80 mg 2–3 пъти на ден или се инжектира *мускулно* по 40 mg 1–2 пъти дневно. При комбиниране с атропин и метамизол спазмолитичният ефект се потенцира.

Нежелани реакции: Фотофобия, главоболие, световъртеж, екстрасистолия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дротаверин или някое от помощните вещества (напр. лактоза); тежка чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност (поради намаляване на сърдечния дебит); деца под 12 мес.; лица с лактозна недостатъчност, галактоземия или синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция; венозно въвеждане (опасност от развитие на тромбоза).

PAPAVERINE – INN (АТС код: A03AD01)

● **Papaverin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 50 mg (оп. по 10 и 40 бр.). ● **Papaverine Sopharma®** (Софарма АД – разтвор за инжектиране 20 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.)). ▲ Папаверинът е *бензилизохинолинов опиов алкалоид* със спазмолитичен ефект върху гладката мускулатура на съдовете (артерии, артериоли) и кухинните вътрешни органи (бронхи, стомах, черва, уретери, жлъчни пътища, матка), свързан с блокиране на фосфодиестеразата. Във високи дози проявява седативен ефект, а също нарушава AV проводимост.

Показания: Периферни съдови спазми, ендартериит, мозъчни съдови спазми, АХ, стенокардия, пилороспазм, спастични колити, бъбречни и жлъчни колики, бронхиална астма; еректилна дисфункция.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На *възрастни* *орално* папаверинът се прилага в доза от 20 до 50 mg 2–4 пъти на ден, а *подкожно* или *мускулно* – от 10 до 40 mg 1–3 пъти на ден. МЕД папаверин за възрастни *орално* е 200 mg, а *подкожно* или *мускулно* – 100 mg. МДД *орално* е 600 mg, а *подкожно* или *мускулно* – 300 mg. При някои случаи на органична еректилна дисфункция терапевтичен ефект може да се постигне с папаверин, инжектиран *интракавернозно*. Лечението започва с ДД 7,5 mg; при необходимост ДД може постепенно да се увеличи до 60 mg. С повишено внимание трябва да се прилага папаверин на ПНВ и изтощени болни; при черепно-мозъчни травми; нарушена чернодробна, надбъбречна и бъбречна функция; хипотиреоидизъм; ДХП; пациенти със SV тахикардия, намиращи се в състояние на шок.

Нежелани реакции: Сънливост, засилено потене; обстипация; при бързо i.v. приложение (което следва да се избягва или да се провежда като капкова инфузия) – AV блок, камерна екстрасистолия, фибриляция. **Противопоказания:** Кома, нарушена AV проводимост, потискане на дишането, бронхообструктивен синдром, бебета, свръхчувствителност към папаверин, консумация на алкохол.

A03AX Други лекарства за лечение на СЧ нарушения

BABYNOS COLIC CREAM® (Dentinox Gesellschaft) – *крем за коремче*, съдържащ *етерични масла от ким и анасон*, без оцветители, ароматизатори и консерванти (оп. 1 бр.). Кремът подпомага отпускания и стимулиращ храносмилането коремнен масаж. Прилага се за успокояване на колики при бебета и малки деца. Нанася се лесно, чисто и бързо се разтопява върху кожата.

CARMINATIVUM BABYNOS COLIC DROPS® (Dentinox Gesellschaft) – разтвор във флакони 30 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml (= 24 κ) има етерични масла и течни екстракти от: *Fructus Foeniculi* (плод от резене) 320 mg, *Fructus Coriandri* (плод от кориандър) 200 mg и *Flores Chamomillae* (цветове от лайка) 200 mg. ▲ Има спазмолитично и газогонно (карминативно) действие.

Показания: СЧ колики, свързани с метеоризъм.

Приложение: Капките се назначават *орално* 3 пъти на ден. Могат да се приемат неразредени или разредени в 1 чаена лъжичка каша или течност. ЕД за бебета е 3 до 6 κ; деца от 1 до 6 г. – 6–10 κ; над 7 г. – 10–15 κ.

Нежелани реакции: Алергични явления. **Противопоказания:** Непоносимост към сорбитол, фруктоза, бременност.

COMFORTEX® („Екофарм Груп“ АД) – меки желатинови капсули 200 mg (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща концентрирани и стандартизирани екстракти от пет индийски растения с изразен карминативен (газогонен) и спазмолитичен ефект. При възрастни се приема по 2 капсули 2 до 3 пъти на ден след хранене.

IBEROGAST® (АТС код: A03AX00) (Байер България ЕООД) – перорален разтвор в стъклени бутилки по 20, 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). В 100 ml разтвор се съдържат алкохолни течни екстракти от следните доги: стръкове на горчив Иберис – 15 ml, корени от лечебна пиячка – 10 ml, цветове от лайка – 20 ml, плодове от ким – 10 ml, плодове от бял трън – 10 ml, листа от маточина – 10 ml, листа от лютива мента – 5 ml, стръкове от змийско мляко – 10 ml и от сладък корен – 10 ml.

Показания: Функционални и мотилитетни СЧ нарушения (синдром на нервния стомах и раздразненето черво, вкл. СЧ спазми).

Приложение: Възрастни и деца над 12 г. – 3 x 20 κ на ден; деца от 6 до 12 г. – 3 x 15 κ на ден; деца от 3 до 6 г. – 3 x 10 κ на ден. Няма принципно ограничение в продължителността на приемане на този *фитопроduct*. Иберогаст се приема с малко течност преди или по време на хранене. Преди употреба бутилката трябва да се разклати.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките.

SIMETHICONE or Dimethicone (ATC код: A03AX13)

● **Aero-Om®** (Om Pharma S.A.) – таблетки за дъвчене 42 mg (оп. по 30, 50 и 60 бр.). ● **Degasin®** (МИ) (Walmark) – капсули 275,5 mg (оп. 32 бр.). ● **Espumisan®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – капсули 40 mg (оп. по 25, 50 и 100 бр.); перорални капки 40 mg/ml във флакони по 30 ml (оп. 1 бр.). ● **Espumisan comfort®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – перорални капки 100 mg/ml в стъклени флакони по 30 и 50 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат 25 к (= 100 mg). ● **Espumisan L®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – перорални капки 40 mg/ml във флакони по 30 ml плюс капкомер (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат 20 к (= 30 mg). ● **Sab simplex®** (Pfizer Europe MA EEIG) – перорални капки с концентрация 40 mg/ml във флакони по 30 ml (оп. 1 бр.). ▲ Симетикон (активиран метилполисилоксан) е високомолекулен полимер, който понижава повърхностното напрежение на най-малките газови мехурчета, намиращи се в слюзта на чревното съдържимо. Той улеснява тяхната резорбция и отделяне. Не повлиява чревната флора и ензими и не се метаболизира.

Показания: Симптоматично лечение на метеоризъм и аерофагия при заболявания на червата, черния дроб и панкреаса; засилено образуване на газове след хирургични операции; подготовка на диагностични изследвания в коремната област (рентген, ултразвук) за намаляване на газовите сенки и получаване на по-добро изображение; перорална интоксикация с детергенти; чревни колики при кърмачета и бебета.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Най-добре е симетиконът да се приема след хранене и вечер преди лягане. ① Кърмачета и бебета на изкуствено хранене във всяко шише-бистерон се добавят по 15–25 к или се дават с лъжичка на кърмачето преди или след всяко кърмене. ② На деца от 2 до 5 г. се назначават по 15 к 1–3 пъти на ден, като последната доза се приема вечер преди лягане. ③ На деца от 6 до 14 г. се назначава по 20 до 30 к през интервали от 4 до 6 h. ④ На деца над 15 г. и възрастни се назначава в доза 25 до 50 к (респ. 1–2 капсули) през 4 до 6 h. ⑤ При подготовка за рентгеново изследване на възрастни вечерта преди самото изследване трябва да се приемат 15 до 30 ml (= 3 до 6 чаени лъжички) Sab simplex. ⑥ При подготовка на възрастни за ехография вечерта преди самото изследване се приема 15 ml Sab simplex; още 15 ml (= 3 чаени лъжички) се приемат 3 h непосредствено преди ехографията. ⑦ При отравяне с детергенти минималната препоръчвана доза е 5 ml (= 1 чаена лъжичка). ⑧ Препаратът Degasin при възрастни се приема по 1–2 капсули след всяко хранене с 200 ml вода.

Взаимодействия: Симетиконът намалява чревната резорбция на тетрациклини, някои други лекарства и храни.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към симетикон, чревна непроходимост, обструктивни заболявания на СЧТ.

TINCTURA MENTHAЕ

● **Tinctura Menthae piperitae Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – в пластмасов флакон 20 ml (оп. 1 бр.). ● **Tinctura Menthae piperitae VT®** („Вета Фарма“ АД) – в пластмасов флакон 20 ml (оп. 1 бр.). Представлява спиртно-водна тинктура, получена от листата на горчивата мента. Активният принцип на тази тинктура е ментолът (50% от меновото масло) с известен спазмолитичен ефект върху СЧТ, холеретичен, карминативен, лек седативен и аналгетичен ефект. Показана е за облекчаване на гастрити, нарушения в храносмилането, газове, гадене, повръщане, леки до умерени чревни и жлъчни колики. Предписва се орално по 10 до 20 к 2–3 пъти дневно. Ментовата тинктура е противопоказана при съмнение за остър хирургичен корем, чернодробни заболявания, алкохолизъм, епилепсия.

A03B Алкалоиди на Atropa belladonna L. и техни производни

A03BA Алкалоиди на Atropa belladonna L., третични амини

ATROPINE – INN (ATC код: A03BA01)

● **Atropine Sopharma®** (Софарма АД) – разтвор за инжектиране 1 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ Атропинът е алкалоид, съдържащ се в различни видове на сем. Solanaceae (картофени): *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium* и др. Той е рацемична смес от D- и L-хиосциамин, който е естер на троповата киселина с базата тропин. Атропинът има рK_a 9,4, орална бионаличност 50%, t_{1/2} 3,5 h, СПП 14–22% и уринна екскреция 57%. ▲ Атропинът блокира М-холинергичните рецептори. В терапевтични дози повлиява незначително N-холинорецепторите. Блокирайки постсинаптичните М-холинергични рецептори, той ги прави нечувствителни към АСh. Парасимпатиковите импулси върху съответните изпълнителни органи се отстраняват и доминира симпатиковият тонус. Освен това блокира и пресинаптичните М-холинорецептори в норадренергичните синапси, като по този механизъм улеснява екзоцитозата на НА. Атропинът потиска секрецията на потните, слюнчените, стомашните и бронхиалните жлези, а също – екзокринната панкреатична функция. Върху стомашната секреция действа потискащо (антиулкусен ефект) предимно по отношение на пепсин и муцин и по-слабо на солна киселина. На млечната секреция не влияе. Атропинът намалява тонуса на бронхиалната мускулатура (антиастматичен ефект), разхлабва гладката мускулатура на СЧТ, жлъчните и пикочоотводните пътища (спазмолитичен ефект). Разширява зениците (мидриатичен ефект) силно поради разхлабване на m. sphincter pupillae (до който не могат да достигнат парасимпатикови импулси) и свива m. dilatator pupillae (поради преобладаване на симпатиковия тонус). Едновременно с мидриазата може да настъпи повишаване на офталмотонуса. Разхлабването на m. ciliaris предизвиква парализа на акомодацията, която е продължителна. Атропинът причинява анизокория. Той участва в сърдечния ритъм и засилва проводимостта на снопчето на His. Тези негови ефекти са по-слабо изразени при ПНВ поради отслабване на вагусовия тонус. Понякога инжектирането на атропин се последва от преходна начална вагусова стимулация вероятно от централен произход. Този факт има клинично значение, ако атропинът се прилага с неостигмин*, когато последният се използва като антикуарно средство. В този случай за

отстраняване вагусовата стимулация атропинът се прилага няколко минути преди неостигмин. Атропинът няма изразен ефект върху периферните кръвоносни съдове, но при отравяне предизвиква вазодилатация и понижава артериалното налягане главно поради хистаминолиберация. Върху *corpus striatum* действа М-холинолитично поради блокиране на мускариновите рецептори. При болни с паркинсонизъм треморът се намалява и се понижава мускулният тонус. В лечебни дози атропинът възбужда дишането, но в големи дози може да предизвика парализа на дихателния център. Атропинът антагонизира действието на М-холиномиметиците.

Показания: Язвена болест, пилороспазм, холецистит, холелитиаза, колики (стомашни, жлъчни, бъбречни), бронхиална астма, спастичен запек, диария; за намаляване секрецията на екзокринните жлези, остро отравяне с холиномиметици, постенцефалитен паркинсонизъм (във високи дози), дигиталисова интоксикация, инфаркт на миокарда с развитие на AV блок.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На *възрастни* се назначава подкожно, мускулно или венозно в доза 0,25 до 1 mg 1–3 пъти на ден. МЕД атропин за *възрастни* е 1 mg s.c., а МДД – 3 mg. При отравяне с фосфорорганични съединения тези дози се превишават и парентерално атропинът може да се прилага при необходимост в ЕД 1 mg/15 min. За *премедикация* атропин се инжектира *мускулно или подкожно* 30 до 60 min преди анестезия в следните дози: деца > 3 kg – 100 mcg, деца от 7 до 9 kg – 200 mcg, деца от 12 до 16 kg – 300 mcg и над 20 kg – дозировката за *възрастни* (респ. 300 до 600 mcg).

Нежелани реакции: Ксеростомия, мидриаза, повишение на ВОН, сърцебиене, атонична обстипация, задръжка на урина. При *предозиране* атропинът стимулира кората на главния мозък и може да предизвика психомоторна възбуда, силно безпокойство, *халюцинации*, гърчове, хипотензия. За разлика от скополамина върху ЕЕГ атропинът предизвиква синхронизация на коровата биоелектрична активност. *Антагонисти* на атропин са *холиномиметиците*. **Противопоказания:** Глаукома, простатен аденом или ДХП, пилорна стеноза, склероза на пикочния мехур и/или стриктура на уретрата, постоперативна атония на пикочния мехур и червата, паралитичен илеус, обстипация, тахикардия, повишена чувствителност към атропин.

A03BB Полусинтетични производни на алкалоиди на *Atropa belladonna* L.

BUTYLSCOPOLAMINE – INN (АТС код: A03BB01)

● **Buscolysin®** (Софарма АД) – разтвор за инжектиране 20 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100); обвити таблетки 10 mg (оп. по 20 и 800 бр.). **BAN:** Hyoscine butylbromide. ▲ Бусколизин е *кватернизирано производно* на алкалоида скополамин (хиосцин). Той не преминава ХЕБ и е лишен от централни ефекти. Блокира периферните М-холинергични рецептори, поради което има силен спазмолитичен ефект върху СЧТ, жлъчните и пикочните пътища, продължаващ 6 h. В сравнение с атропина значително по-слабо повлиява стомашната секреция. Притежава и известна N-холинолитична активност по отношение на симпатиковите и парасимпатиковите вегетативни ганглии.

Показания: Язвена болест; пилороспазм и чревни колики; повръщане, хълцане, бъбречни и жлъчни колики, дисменорея, начален аборт, холецисто- и йеунография.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На *възрастни* Buscolysin се предписва по 10–20 mg p.o., i.m. или i.v. 2–4 пъти на ден.

Взаимодействия: Действието на бутилскополамин се антагонизира от М-холиномиметици. Бутилскополамин потенцира антихолинергичните ефекти на амантадин, хинидин, ТЦА, невролептици, Н₁-блокери. Той потиска моториката на СЧТ, удължава резорбцията и повишава плазмената концентрация на дигоксин с около 1/3.

Нежелани реакции: Ксеростомия, тахикардия, мидриаза, неясно виждане, микционни смущения, обстипация, алергични реакции. **Противопоказания:** Myasthenia gravis, свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

A03D Спазмолитици, комбинирани с аналгетици

A03DA Синтетични М-холинолитичи, комбинирани с аналгетици

FENPIVERINE & METAMIZOLE & PITOFENONE (АТС код: A03AD02)

● **Spasmalgon®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули по 2 ml (оп. по 10 и 100 бр.) и 5 ml (оп. по 5, 10 и 50 бр.). В 1 ml се съдържат: Metamizole 500 mg, Fenpiverine bromide 20 mcg и Pitofenone hydrochloride 2 mg. ● **Spasmalgon®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки (оп. по 10 и 20 бр.). Всяка таблетка съдържа: Fenpiverine bromide 100 mcg, Pitofenone hydrochloride 5 mg и Metamizole 500 mg. ● **Spasmoblock®** (Адифарм ЕАД) – таблетки (оп. по 10 и 20 бр.). ▲ Фенпиверин и питофенон са синтетични М-холинолитичи със спазмолитична активност, а метамизол е пиразолонов аналгетик с известна спазмолитична активност.

Показания: Бъбречни, жлъчни и други колики, спастична дисменорея.

Приложение: Оралната доза за *възрастни* е 1–2 таблетки 2–3 пъти на ден. Мускулно или венозно (бавно) Spasmalgon® се инжектира в доза 2–4 ml 1–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Атропиноподобни странични ефекти; абсцес при неправилна i.m. апликация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на Spasmalgon®.

A03F Лекарства, стимулиращи чревната перисталтика

A03FA Прокинетици (пропулсивни средства)

DOMPERIDONE – INN (ATC код: A03FA03)

●**Costi®** (Medochemie Ltd) – таблетки 10 mg (оп. по 20 и 30 бр.). ●**Motilium®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – таблетки 10 mg (оп. 30 бр.). ▲ Домперидон прониква слабо в мозъка и няма централните НЛР на метоклопрамид. *Блокира предимно периферните D₂-рецептори.* Повишава тонуса на долния езофагеален сфинктер, подобрява контрактилитета на хранопровода, намалява рязко рефлукса при болни с езофагит. Има антиеметичен ефект. Домперидон повлиява някои често наблюдавани *диспептични симптоми*, имащи често допаминергичен механизъм, като тежест след хранене, напрегнатост в коремната област, епигастралгия, повдигане, пирозис, оригване.

Показания: Хроничен гастрит, гастроезофагеален рефлукс; повръщане, предизвикано от цитостатици или допаминови агонисти; гадене и повръщане от функционален, инфекциозен или диетичен произход.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На *възрастни* с хронична диспепсия домперидон се прилага в доза 10 mg/8 h *преди хранене*. При повдигане и повръщане се въвежда венозно в доза 10 mg 1–6 пъти дневно или се приема орално по 20 mg 3–4 пъти на ден.

Взаимодействия: Антихолинергичните лекарства могат да потиснат антидиспептичния ефект на препарата. Домперидон може да намали СЧ резорбция на лекарства, произведени под форма на таблетки със забавено освобождаване (SR, MR, retard) на активната субстанция. Антисекреторните и антиацидните лекарства намаляват неговата орална бионаличност.

Нежелани реакции: Болки в корема с преходен характер, хиперпролактинемия, ЕПН (рядко – предимно при деца), алергични прояви (уртикария, макулопапулозни обриви). **Противопоказания:** Бременност, деца под 2 г.

ITOPRIDE – INN (ATC код: A03FA07)

●**Medopride®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 20, 30 40 и 100 бр.). ●**Zirid®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10, 40 и 100 бр.). ▲ Итоприд е дериват на метоклопрамид. Той *активира перисталтиката особено в горната част на СЧТ*, което се дължи на D₂-блокираща активност и на потискане на ацетилхолинестеразата. Притежава още известен антиеметичен ефект.

Показания: Симптоматично лечение на *функционална, неизяснена диспепсия* (метеоризъм, стомашна пълнота, епигастралгия, дискомфорт, анорексия, гадене, повръщане).

Приложение: По ½ до 1 таблетка 3 пъти на ден с чаша вода преди хранене.

Нежелани реакции: Главоболие, раздразнителност, умора, тремор, нарушения в съня, левкопения, тромбоцитопения, хиперсаливация, коремна болка, диария, обриви, гинекомастия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някой от компонентите на продукта; кървене, механична обструкция, СЧ перфорация.

METOCLOPRAMIDE – INN (ATC код: A03FA01)

●**Antiemetin®** (Софарма АД) – разтвор за инжектиране 5 mg/2 ml в ампули (оп. 10 и 100 бр.); сироп с концентрация 5 mg/5 ml в тъмна стъклена бутилка от 120 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка). ●**Cerucal®** (AWD Pharma GmbH & Co.KG) – разтвор за инжектиране 5 mg/2 ml в ампули (оп. 10 бр.); таблетки 10 mg (оп. 50 бр.). ●**Degan®** (LEK Pharmaceuticals d.d.) – разтвор за инжектиране 10 mg/2 ml в ампули (оп. 50 бр.); таблетки 10 mg (оп. 40 бр.). ●**Metoclopramide CP Medical®** (СиПи Медикал ЕООД) – разтвор за инжектиране 10 mg/2 ml в ампули (оп. 10 и 100 бр.). ●**Pramidin* 10** (ЦСЦ Фармасютикълс България ЕООД) – течен дозиращ назален спрей 2 ml, съдържащ 40 ЕД по 10 mg/0.05 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●**Pramidin* 20** (ЦСЦ Фармасютикълс България ЕООД) – течен дозиращ назален спрей 4 ml, съдържащ 80 ЕД по 20 mg/0.05 ml във флакон (оп. 1 бр.). ▼ Метоклопрамид има орална бионаличност 75% и t_{1/2} 4–6 h. ▲ Метоклопрамид е централен антагонист на D₂-рецепторите, като във високи дози той блокира и 5-H₃-рецептори. Има около 20 пъти посилен антиеметичен ефект в сравнение с хлорпромазин. Метоклопрамид повишава количеството на освободения ACh от постганглионарните ентерични неврони и ускорява пасажа в горната част на СЧТ. *Засилва евакуацията на стомашното съдържимо и осигурява по-цялостно изпълване на дванадесетопръстника*, което улеснява получаването на добър рентгенов образ.

Показания: Атония на стомаха, сондиране на дуоденума, хълцане, метеоризъм; постоперативно повръщане; повръщане при лъчева болест или мигрена, медикаментозно повръщане (вкл. при лечение с антинеопластични лекарства).

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално на *възрастни* метоклопрамид се предписва от 5 до 10 mg 3–4 пъти на ден, а подкожно, мускулно или венозно – по 10 mg през 4–6 h. Метоклопрамид трябва да се прилага 120 min преди ХТ за постигане на оптимален ефект и за предотвратяване на остра хиперемеза. Той се впръсква във всяка ноздра по 20 mg 3 пъти на ден. При по-тежки случаи се впръсква по 20 mg във всяка ноздра 8 пъти на ден (МДД е 320 mg). На *деца* метоклопрамид се назначава само при диагностични процедури, но не и като антиеметик. Това се дължи на повишената им чувствителност към препарата. МЕД метоклопрамид за деца над 3 г. е 0,1 mg/kg p.o. (i.m.).

Взаимодействия: Метоклопрамидът *потенцира* ЕПН на фенотиазини и бутирофенони. Той намалява чревната резорбция на дигоксин. Разрушава тиамината поради *in vitro* несъвместимост. Морфиномиметиците засилват неговите централни депресивни ефекти.

Нежелани реакции: Замаяност, сънливост, умора, световъртеж, главоболие, безпокойство, гинекомастия, галакторея, чревни смущения, менструални нарушения. При около 1% от лекуваните с метоклопрамид се наблюдават ЕПН. Тези НЛР са по-чести при жени и при деца и изискват спиране на лечението. При *предозиране* на препарата в детската възраст е възможно да се развият гърчове и раздразнителност. **Противопоказания:** СЧ кръвоизливи, илеус, перфорация на стомаха, феохромоцитом, пролактином, ЕПН, кърмене, деца под 24 мес., свръхчувствителност към метоклопрамид и/или натриев сулфит (за инжекционните разтвори).

A04 АНТИЕМЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

A04A Антиеметици

A04AA Антагонисти на серотониновите 5-HT₃-рецептори

GRANISETRON – INN (АТС код: A04AA02)

● **Granegis®** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 1 и 2 mg (оп. по 5, 10 и 100 бр.). ● **Kytril®** (Рош България ЕООД) – разтвор за i.v. инфузия 3 mg/3 ml в ампули (оп. 5 бр.); таблетки по 2 mg (оп. 5 и 10 бр.). ● **Kytril Paediatric Liquid®** (F.Hoffmann-La Roche Ltd) – перорален разтвор с концентрация 0.2 mg/ml във флакони по 30 ml (оп. 1 бр.). ● **Rasetron®** (Actavis Group ehf.) – филм-таблетки по 1 и 2 mg (оп. по 2 и 10 бр.). ● **Sancuso®** (ProStrakan Ltd) – трансдермален пластир 52 cm²/3.1 mg/24 h (оп. 1 бр.). ▼ Гранисетрон има Vd 3 l/kg, СПП 65%, t_{1/2} 9 h, уринна екскреция в непроменен вид 12%. ▲ Блокира 5-HT₃-рецептори в хеморецепторната пускова зона на продълговатия мозък и в горната част на СЧТ. Има мощен антиеметичен ефект.

Показания: Еметогенна ХТ.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално на възрастни гранисетрон се назначава в доза 1 mg два пъти на ден или по 2 mg един път на ден до 7 дни след цитостатичната терапия, а при деца – 20 mcg/kg два пъти на ден. Първата доза трябва да се приеме 1 h преди началото на цитостатичната терапия. Препаратът може да се въвежда бавно *венозно* (за >30 s) в ЕД 3 mg или под форма на на 5-минутна i.v. инфузия. За целта 3 mg гранисетрон се разреждат с 20–50 ml физиологичен разтвор, 5% глюкоза, разтвор на Хартман, рингер-лактат или манитол. Препоръчва се разтворите на Kytril за i.v. инфузия се приготвят *ex tempore*, но тяхната годност, съхранени при стайна температура и на тъмно, е 24 h. Венозната инфузия трябва да бъде завършена > 5 min преди началото на ХТ. В случай на необходимост след 10 min може да се инфузира още 3 mg. МДД гранисетрон за възрастни е 9 mg. ЕД гранисетрон i.v. инфузионно за деца е 40 mcg/kg, а МЕД – 3 mg. На възрастни (за деца все още липсват данни) препаратът може да се инжектира *мускулно* в доза 3 mg 15 min преди началото на ХТ. Ако е необходимо, същата доза може да се повтори до 2 пъти.

Нежелани реакции: Сънливост, главоболие, кожни обриви, тразниторно повишаване на серумните трансаминази, констипация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към сетрони.

ONDANSETRON – INN (АТС код: A04AA01)

● **Alsetron®** (Алапис България ЕООД) – разтвор за инжектиране 4 mg/2 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); филм-таблетки 8 mg (оп. по 10, 15 и 30 бр.). ● **Emetron®** (Gedeon Richter PLC) – разтвор за инжектиране 4 mg/2 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 5 бр.); филм-таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 10 бр.). ● **Ondansetron Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – разтвор за инжектиране или инфузия 4 mg/2 ml и 8 mg/4 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Ondansetron B. Braun®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 0.08 mg/ml в бутилки от 100 ml (оп. 10 бр.). ● **Setronon®** (Pliva Ljubljana d.o.o.) – филм-таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 10 бр.); разтвор за инжектиране 4 mg/2 ml и 8 mg/4 ml в ампули (оп. по 5 бр.). ● **Zofran™** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – разтвор за инжектиране по 4 mg/2 ml и 8 mg/4 ml в ампули (оп. по 1 бр.); таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 5 и 10 бр.); перорален разтвор 4 mg/5 ml във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Zondaron®** (Софарма АД) – инжекционен и инфузионен разтвор по 4 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.) и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Ондансетрон има СПП 75% и t_{1/2} 3 h. ▲ Блокира 5-HT₃-рецептори в хеморецепторната пускова зона и в горната част на СЧТ, поради което проявява мощен антиеметичен ефект.

Показания: Повръщане, свързано с цитостатична или лъчева терапия; постоперативно повръщане.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ДД ондансетрон при възрастни варира от 8 до 32 mg. Ефективността на препарата при силно еметогенна ХТ може да бъде потенцирана с ЕД доза от 20 mg дексаметазон i.v., приложена преди цитостатика. За премахване на силно проявения еметогенен ефект на цисплатин на възрастни ондансетрон се инжектира в начална доза 8 mg бавно *венозно* или под форма на 15-минутна инфузия непосредствено преди ХТ. ПД е 8 mg/8 h орално в продължение на 5 дни. При използване на цитостатици като циклофосфамид, доксорубицин, етопозид и други със сравнително по-слаб еметогенен ефект препаратът се прилага бавно *венозно*, респ. *венозно* капково или орално в доза 8 mg 1 до 2 h преди започване на ХТ. След това се продължава с 8 mg/8 h орално в продължение на 5 дни. При лъчева терапия ондансетрон се предписва на възрастни орално в доза по 8 mg/8 h. Първата доза се приема 1–2 h преди радиотерапията. Продължителността на антиеметичната терапия зависи от продължителността на лъчетерапията. За профилактика на следоперативно гадене и повръщане ондансетрон се прилага еднократно орално в доза 16 mg 1 h

преди въвеждане в анестезия. Алтернативно се инжектират мускулно или бавно венозно 4 mg при въвеждане в анестезия. За лечение на установено *следоперативно гадене и повръщане* се препоръчва ЕД от 4 mg бавно i.v..

При деца над 4 г. ondansetron се инфузира i.v. в доза 5 mg/m²/15 min непосредствено преди ХТ. След това се продължава с доза 4 mg/12 h орално в продължение на 5 дни. За *профилактика на следоперативното гадене и повръщане при деца*, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, ondansetron може да се назначи под форма на бавна венозна инжекция в доза от 0,1 mg/kg (но не повече от 4 mg) преди или след въвеждане в анестезията. За лечение на *следоперативно гадене и повръщане при деца* той може да бъде приложен бавно венозно в същата доза. Ondansetron не трябва да се смесва в една спринцовка или в инфузионна система с други лекарства.

Нежелани реакции: Запек (поради намаляване перисталтиката на колона), седация, главоболие, усещане за зачервяване или затопляне в областта на главата и епигастриума, преходно асимптоматично увеличение на аминотрансферазите, свръхчувствителност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ондансетрон.

PALONOSETRON – INN (АТС код: A04AA05)

●Palonosetron Accord® (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 250 mcg/5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●Palonosetron Hospira® (Hospira UK Ltd) – инжекционен разтвор 250 mcg/5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●Palonosetron Sandoz® (Sandoz d.d.) – инжекционен разтвор 250 mcg/5 ml във флакон (оп. по 1 и 2 бр.). ▲ Високоэффективен селективен *антагонист на 5-HT₃-рецепторите* с t_{1/2} 7 h.

Показания: (1) За предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено или силно еметогенна ХТ при възрастни. (2) За предотвратяване на остро гадене и повръщане, свързани с умерено или силно еметогенна ХТ при педиатрични пациенти на възраст над 1 г. и по-големи.

Приложение: (1) На *възрастни* се инжектира болус *венозно* в доза 250 mcg за 30 s около 30 min преди началото на ХТ. (2) На *деца* палоносетрон се *инфузира венозно* в продължение на 15 min в доза 20 mcg/kg т.м. 15 min преди ХТ.

Взаимодействия: Антиеметичният ефект на палоносетрон може да бъде засилен с допълненото приложение на ГКС преди ХТ. Не е нужно намаляване на дозата при увреждане на ЧФ или БФ.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, сънливост/безсъние, периферна сензорна невропатия, констипация или диария, хълцане, диспепсия, абдоминални болки, ксеростомия, флатуленция, анорексия, елевация на аминотрансферазите, хипер-/хипокалиемия, хипергликемия, амблиопия, шум в ушите, тахикардия, екстрасистолия, синусова аритмия, хипо-/хипертензия, артралгия, обриви, парене и болезненост в инжекционната област.

Противопоказания: Повишена чувствителност към палоносетрон, кърмене, шофиране.

TROPISETRON – INN (АТС код: A04AA03)

●Navoban® (Novartis Pharma GmbH) – разтвор за i.v. въвеждане 5 mg/5 ml (оп. 1 ампула); капсули 5 mg (оп. 5 бр.). ▲ Трописетрон *блокира 5-HT₃-рецептори* в хеморецепторната пускова зона и в горната част на СЧТ. Той притежава *мощен 24-часов антиеметичен ефект*.

Показания: Повръщане, свързано с ХТ; постоперативно повръщане.

Приложение: За предотвратяване на *повръщане, предизвикано от цитостатици у възрастни*, трописетрон се прилага в *6-дневни лечебни курсове*. Първият ден той се въвежда в доза 5 mg *струйно венозно или венозно капково*. В последния случай съдържимото на една ампула от 5 mg се разрежда в 100 ml физиологичен разтвор, 5% глюкоза, 5% левулоза или рингеров разтвор. От втория до шестия ден препаратът се приема *орално* по 5 mg сутрин с вода 1 h преди хранене. За лечение и профилактика на *постоперативно повръщане* трописетрон се въвежда венозно струйно или капково в доза 2 mg. ДД за деца над 2 г. с т.м. <25 kg е 0,2 mg/kg i.v.

Нежелани реакции: Констипация, коремни болки, диария, световъртеж, цефалгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към сетрони, бременност, деца под 2 г.

A04AD Други антиеметици

APREPITANT – INN (АТС код: A04AD12)

●Emend™ (MSD) – капсули по 80, 125 и 165 mg (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Селективен, високоефективен антагонист на Р невroleвкин-1 (NK1-) рецепторите със *силна антиеметична активност*.

Показания: Предотвратяване на остро или настъпило след време гадене и повръщане, свързани с провеждане на цисплатинова или друга еметогенна ХТ.

Приложение: Aprepitant се прилага като част от силна или умерена антиеметична схема в продължение на 3 дни, която включва ГКС и 5-HT₃-антагонист (табл. А4 и А5). Той се приема орално, със или без храна.

Таблица А4. Силна антиеметична схема при ХТ

Лекарство	Ден 1-ри	Ден 2-ри	Ден 3-ти	Ден 4-ти
Aprepitant	125 mg p.o.	80 mg p.o.	80 mg p.o.	Не се прилага
Dexamethasone	12 mg p.o.	8 mg p.o.	8 mg p.o.	8 mg p.o.
Ondansetron	32 mg i.v.	Не се прилага	Не се прилага	Не се прилага

Забележка: Aprepitant се приема 1 h при химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 и Ден 3. Дексаметазонът се приема 30 min преди химиотерапевтика на Ден 1 и сутринта на Ден 2, 3 и 4. Ondansetron се въвежда венозно 30 min преди химиотерапевтика само на Ден 1.

Таблица А5. Умерена антиеметична схема при ХТ

Лекарство	Ден 1-ри	Ден 2-ри	Ден 3-ти
Aprepitant	125 mg p.o.	80 mg p.o.	80 mg p.o.
Dexamethasone	12 mg p.o.	Не се прилага	Не се прилага
Ondansetron	2 x 8 mg p.o.	Не се прилага	Не се прилага

Забележка: Aprepitant се приема 1 h при химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 и Ден 3. Дексаметазонът се приема 30 min преди химиотерапевтика на Ден 1. Ondansetron се приема p.o. в доза 8 mg 30 до 60 min преди химиотерапевтика и 8 h след това на Ден 1.

Взаимодействия. При едновременно приложение на апрепитант с варфарин* се скъсява протромбиновото време и това изисква по-често мониториране. Ефективността на хормоналната контрацепция се намалява както по време, така също и до 28 дни след приемането на този антиеметик. Ензимните индуктори на CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) могат да намалят плазмените му нива. Обратно, ензимните инхибитори на CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин) ги повишават.

Нежелани реакции: Развитие на кандидозна или стафилококова инфекция, анемия, фебрилна неутропения, полидипсия, дезориентация, тревожност, еуфория, главоболие, световъртеж, нарушения на съня, когнитивни смущения, конюнктивит, шум в ушите, брадикардия, хълцане, фарингит, кихане, кашлица, постназална секреция, фарингит, запек/диария, диспепсия, оригване, ксеростомия, болка в корема, перфорация на дуоденална язва, ентероколит, метеоризъм, стоматит, кожен обрив, акне, фоточувствителност, хиперхидроза, мазна кожа, мускулни крампи, миалгия, полиурия, дизурия, полакиурия, астения, летаргия, жажда, гръден дискомфорт; повишаване на серумните нива на аминотрансферазите, алкалната фосфатаза, глюкозата и натрия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества; комедикация с терфенадин или астемизол поради значително увеличаване на техните плазмени нива и НЛР; кърмене.

FOSAPREPITANT – INN (ATC код: A04AD12)

● **Ivemend™** (MSD) – прах 150 mg за приготвяне на разтвор за венозна инфузия във флакони (оп. по 1 и 10 бр.).

Показания: За предотвратяване на остро и по-късно проявяващо се гадене и повръщане, предизвикано от цитостатици.

Приложение: На възрастни фосапрепитант се инфузира венозно в продължение на 20 до 30 min в доза 150 mg. Инфузията стартира 30 min преди началото на ХТ.

Нежелани реакции: Подобни на апрепитант (вж. по-горе).

A05 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЖЛЪЧКА И ЧЕРЕН ДРОБ

A05A Лекарства за лечение на жлъчка

A05AA Препарати на жлъчните киселини и холеретици

CHOLAGOL* (ATC код: A05AA00) (Galena a.s.) – емулсия във флакони 10 ml (оп. 1 бр.). Съдържа *Pigmenta radidis Curcumae* 22.5 mg, *Frangulae modinum* 9 mg, *Magnesii salicylas* 180 mg, *Mixtura Oleorum* 5,535 g, *Sp. Vini* 96% 0.9 g, *Oleum Olivarum* ad 10 ml. Има холекинетичен, холеретичен и холеантисептичен ефект. Cholagol е показан при холелитиаза, хроничен холецистит, постхолецистектомичен синдром, чернодробна цироза. Приема се *орално* 30 min преди хранене в доза 5 до 10 k (върху бучка захар) 3 пъти на ден.

CHOLIC ACID – INN (ATC код: A05AA03)

● **Cholic acid FGK®** (FGK Representative Service GmbH) – капсули по 50 и 250 mg. (оп. по 90 бр.). ● **Kolbam®** (Retrophin Europe Ltd) – капсули по 50 и 250 mg. (оп. по 90 бр.). ● **Orphaco®** (Laboratoires CTRS) – капсули по 50 и 250 mg. (оп. по, 30, 60 и 120 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* Холевата киселина се продуцира от черния дроб и е основна съставка на жлъчката. Тя е показна за продължително субституиращо лечение на възрастни и деца над едномесечна възраст, които поради вроден генетичен ензимен дефект не могат да я синтезират. Това може да предизвика развитие на животозастрашаваща ЧН. Подходящи за терапия са пациенти с липса на един от следните чернодробни ензими: стерол 27-хидроксилаза, 2-метилацил-CoA рацеаза или холестерол 7α-хидроксилаза при деца на възраст от 1 мес. до 18 г. и при възрастни.

ДД холева киселина се определя в зависимост от нивата на жлъчни киселини в кръвта и урината и чернодробната функция. МДД холева киселина е 15 mg/kg/т.м. Тя се приема по едно и също време на деня по време на хранене. При малките деца съдържимо на капсулите се смесва с мляко, картофено или плодово пюре. НЛР при терапия с холева киселина са леки до умерени и транзиторни: невропатия, засягаща ръцете и стъпалата; гадене, диария, езофагит, жълтеница, общо неразположение.

EXTRACTUM FOLIORUM CYNARAE (ATC код: A05AA00)

● **Cynarix®** (Pharmaceutische Fabrik Montavit GmbH) – филм-таблетки, съдържащи: 550 mcg сух воден екстракт от листата на артишок (*Cynara scolymus*), стандартизиран като 1% Cynarin (оп. по 24 и 60 бр.). ● **Cynarix® liquid** (Pharmaceutische Fabrik Montavit GmbH) – перорален разтвор 200 mg/5 ml (= 1 филм-таблетка) (оп. по 20 и 60 бр.). ▲ Cynarix притежава холеретичен, хепатопротективен, антихолестатичен, антиоксидантен, антиеметичен и слаб лаксативен ефект. Той предотвратява конгестията на еферентните жлъчни пътища и стимулира секрецията на

панкреатични ензими. Освен това има известен хиполипидемичен ефект (намалява синтеза на холестерол в черния дроб и засилва неговата екскреция благодарение на повишаване на холерезата).

Показания: Диспептични оплаквания и метеоризъм след консумация на трудно смилаема или мазна храна; остатъчни постхепатитни симптоми; постхолецистектомичен синдром; жлъчни дискинезии; профилактика на гадене и повръщане в онкологичната практика; профилактика на атеросклероза.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. Сунаріх® се назначава орално в доза 1–2 таблетки 3 пъти на ден. Той трябва да се приема по време на хранене с малко течност. Лечението е продължително. При пациенти с холелитиаза Сунаріх® може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението риск/полза от гастроентеролог.

Нежелани реакции: Много рядко – гадене, флатулентия, диария. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някои от съставките на Сунаріх®, БН, екстрахепатална билиарна обструкция, емпием на жлъчния мехур

OBETICHOIC ACID – INN (ATC код: A05AA04)

● **Ocaliva®** (Intercept Pharma Ltd) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg в бутилки (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има СГП > 99%. Претърпява ентерохепатална рециркулация. ▲ Обетихоловата киселина (obeticholic acid) е селективен агонист на нуклеарния фарнезоед X рецептор (FXR), експресиран във висока степен в черния дроб и червата. FXR е ключов регулатор на пътищата на жлъчните киселини, както и на възпалителните, фибротичните и метаболитните пътища. Активирането на FXR намалява интрацелуларните концентрации на жлъчните киселини в хепатоцитите, като потиска холестеролиния синтез и увеличава транспорта на жлъчни киселини. По този механизъм се засилва холерезата и намалява влиянието на жлъчните киселини върху черния дроб.

Показания: Първичен билиарен холангит (първична билиарна цироза) в комбинация с урсодексалова киселина при възрастни, които не са реагирали адекватно на терапията с тази киселина, или като монотерапия на възрастни с непоносимост към урсодексалова киселина.

Приложение: Началната доза е 5 mg в 1 прием. Въз основа на оценка на поносимостта след 6 мес. ДД трябва да се увеличи на 10 mg един път на ден, за получаване на оптимален отговор.

Предупреждения и предпазни мерки: При поява на тежък сърбеж следва да се добави H₁ блокер и да се приложат някои от следните подходи: намаляване на дозата до 5 mg/48 при болни, които имат непоносимост към ДД от 5 mg; намаляване на дозата на 5 mg на ден при пациенти, показващи непоносимост от ДД 10 mg; временно спиране приемането на обетихолова киселина за период от две седмици, последвано от започване на лечението с по-ниска ДД; обмисляне прекратяване на терапията при болни, които продължават да страдат от упорит сърбеж.

Нежелани реакции: Сърбеж (при 60% от случаите, възникващ обикновено през първия месец от началото на лечението), нарушение на тироидна функция, замаяване, палпитации, орофарингеална болка, запек, обрив, артралгия, пирексия, периферен оток. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, пълна жлъчна обструкция, кърмене.

URSODEOXYCHOLIC ACID – INN (ATC код: A05AA02)

● **Ursolfalk®** (Dr. Falk Pharma GmbH) – капсули 250 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ▼ Има t_{max} 60 min и СГП 96–99%. Урсодеооксиоловата киселина преминава диалацтарно. Около 50–70% от приетата доза се екскретира с жлъчката. ▲ Като образува смесени мицели с хенодеооксиоловата киселина, препаратът *предотвратява увреждането на хепатоцитните клетъчни мембрани* от стомашното съдържимо при билиарен рефлукс-гастрит и рефлукс-езофагит. Потиска патологичните имунни процеси в черния дроб. Урсодеооксиоловата киселина понижава нивата на холестерола в жлъчката чрез потискане на неговата СЧ резорбция и инхибиране на биосинтеза му в черния дроб. Тя повишава разтворимостта на холестерола в жлъчката и *намалява литогения индекс на жлъчката* като увеличава съдържанието на жлъчни киселини. Има още холеретичен ефект.

Показания: За разтваряне на холестеролови жлъчни камъни в жлъчния мехур; билиарен рефлукс-гастрит и рефлукс-езофагит; жлъчни дискинезии; първична билиарна чернодробна цироза; първичен склерозиращ холангит; хроничен активен хепатит; кистична фиброза; атрезия на интрахепаталните жлъчни пътища; холестаза при парентерално хранене; остър хепатит; алкохолно чернодробно увреждане; за профилактика на чернодробно увреждане, свързано с продължително приемане на хормонални контрацептиви и/или противотуморни лекарства.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Преди започване на лечението е необходимо да се установи, че жлъчните конкременти са холестеролови и големината им не превишава 15–20 mm. Функцията на жлъчния мехур трябва да е съхранена и проходимостта на общия жлъчен проток – запазена. При холестеролова литиаза, съчетана с възпалителни заболявания на черния дроб на възрастни Ursolfalk се предписва орално в ДД 10 mg/kg. Лечебният курс продължава 6–24 месеца. За профилактика на рецидиви на холелитиаза е необходимо лечението да продължи още няколко месеца след разтварянето на жлъчните камъни. Ако 12 мес. от началото на лечението не се наблюдава намаляване на размерите на жлъчните конкременти, лечението се прекратява. При билиарен рефлукс-гастрит и рефлукс-езофагит Ursolfalk се прилага в доза 250 mg вечер преди лягане в продължение на 10–14 дни. В хода на терапията с урсодеооксиолова киселина се препоръчва провеждане на рентгеново и ехографско изследване на жлъчните пътища през 6 мес. През първите 3 мес. се контролират серумните трансаминази всеки месец, а след това – през 3 мес.

Взаимодействия: Холестираминът и съдържащите алуминиев хидроксид антиацидни лекарства намаляват СЧ резорбция и отслабват терапевтичната ефективност на урсодеооксиоловата киселина.

Нежелани реакции: Много рядко – диария и калцификация на жлъчните камъни. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Ursolfalk; остри възпалителни процеси на жлъчния мехур и жлъчните пътища; бременност.

A05AX Други лекарства за лечение на жлъчка

FEBICHOЛ® (АТС код: A05AX00) (Словакофарма – България ЕООД) – капсули 100 mg (оп. 50 бр.). ▲ Засилва жлъчната секреция, отделянето на жлъчни киселини и холестерол. *Показан* при холецистопатии с хипохолия, жлъчни дискинезии и метеоризъм. *Приема се* по 200 mg p.o. непосредствено преди хранене 3 пъти на ден. При вирусен хепатит, холецистит и непроходимост на жлъчните пътища е противопоказан.

HYMECROMON – INN (АТС код: A05AX02)

● **Hymecromon Unipharm®** (Унифарм АД) – таблетки 400 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има добра резорбция в СЧТ, t_{max} от 2 до 3 h и $t_{1/2}$ 1 h. Натрупва се в жлъчката. Екскретира се главно с урината. ▲ Представява кумариново производно със селективно спазмолитично действие върху екстрахепаталните жлъчни пътища. Намалява жлъчния застой и облекчава предизвиканата от холестаза болка.

Показания: Хиперкинетични дискинезии на жлъчните пътища; подостра холедохо- и холелитиаза; постхолецистектомичен синдром; необструктивна холестаза; констипация, дължаща се на недостатъчна жлъчна секреция.

Приложение: Приема се *орално* по 400 mg/8 h в продължение на 10 дни. В случай че не настъпи облекчение, лечението се прекратява. При благоприятен ефект се преминава на ПД (200 mg/8 h още 20 дни).

Взаимодействия: При едновременно приемане на химекромон и метоклопрамид ефектите им отслабват. Спазмолитичният ефект на химекромон намалява при комедикация с морфин.

Нежелани реакции: Метеоризъм, диария; зачервяване на кожата, сърбеж, обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към химекромон; тежки чернодробни или бъбречни заболявания; обструкция на жлъчните пътища; остър холецистит; емпием на жлъчния мехур; остри жлъчни кризи; улцерозен колит; болест на Крон; деца (поради липса на клинични данни).

ROWACHOL® (АТС код: A05AX00) (Rowa-Wagner GmbH & Co KG) – капсули (оп. 30 бр.). В 1 капсула фитопрепаратът съдържа: алфа-пинен – 13.6 mg, бета-пинен 3.4 mg, камфен – 5 mg, цинеол – 2 mg, ментон – 6 mg, ментол – 32 mg и борнеол – 5 mg. *Стимулира жлъчната секреция и намалява жлъчния застой.* Проявява известен *спазмолитичен ефект* върху жлъчните пътища. Rowachol *потиска HMG-CoA редуктазата* и понижава продукцията на ендогенен холестерол, а също намалява жлъчния холестеролов индекс и спомага за разтваряне на жлъчните камъни, както и образуването на нови. Rowachol притежава известна *антибактериална активност* спрямо Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Показан е при холецистопатии с намалено отделяне на жлъчка; холелитиаза; холецистит. Показан е при холецистопатии с намалено отделяне на жлъчка; холелитиаза; холецистит. На *възрастни* се назначава *орално* по 1 капсула 3–4 пъти дневно 30 min преди хранене.

A05B Лекарства за лечение на заболявания на черния дроб и липотропни препарати

A05BA Препарати за лечение на заболявания на черния дроб

DENOXINAL® (Walmart) – таблетки (оп. по 30 и 60 бр.). ХД, която в 1 таблетка съдържа: хлорела – 200 mg, витамин С – 200 mg, *силибин* (екстрахиран от бял трън) – 40 mg, пектин – 50 mg, екстракт от репей – 12,50 mg, екстракт от зърнастец – 12,50 mg, екстракт от глухарче – 12,50 mg, екстракт от детелина – 12,50 mg и прах от чесън – 1 mg. Притежава хепато- и нефропротективна активност. Улеснява естествената детоксикация на организма, вкл. при злоупотреба с цигари, алкохол, намалена консумация на плодове и зеленчуци. Приема се по 1 таблетка дневно.

ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS (АТС код: A05BA00)

● **Essentiale Express®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – перорална паста, съдържащи 600 mg есенциални фосфолипиди, в сашета (оп. 30 бр.). ● **Essentiale forte N®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – капсули, съдържащи 300 mg есенциални фосфолипиди (оп. 30 бр.). ● **Essentiale Max®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – капсули, съдържащи 600 mg есенциални фосфолипиди (оп. по 30 и 42 бр.). ▲ *Фосфолипидите* (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол) са *извлечени от соя*. Те са основни компоненти на *клетъчните мембрани на еукариотните клетки*. За разлика от *лецитина* (Liponorm) фосфатидилхолинът съдържа голямо количество (около 80%) свързани на едно или две места в молекулата си *полиненаситени мастни киселини*. Есенциалните фосфолипиди се натрупват в хепатоцитите, където стимулират увредените клетъчни мембрани и активират ензимните системи. Потискат липидната пероксидация и инхибират колагеновия синтез.

Показания: Мастна дистрофия на черния дроб от различен произход (ЗД, хронични инфекции, интоксикации), хепатогенна токсикоза на бременността, холестаза, нефролитиаза, радиационен синдром, алкохолна чернодробна болест, чернодробна цироза, токсични хепатози.

Приложение: При деца над 12 г. с т.м. над 43 kg и при възрастни Essentiale Express се прилага *орално* в доза 600 mg три пъти на ден по време на хранене. *Essentiale forte* на възрастни се предписва *орално* в доза 600 mg 3 пъти на ден. ПД е два пъти по-ниска.

Нежелани реакции: Урината на болните може да се оцвети в жълто поради съдържанието на рибофлавин. Понякога се наблюдава тежест в епигастриума. **Противопоказания:** Рядко – алергични реакции (поради съдържанието на соево масло), деца под 12 г. (поради липса на изследвания).

HEPA-MERZ (АТС код: A05BA00) (Merz Pharmaceuticals GmbH) – гранули 3 g в сашета (оп. 30 бр.); концентрат за i.v. инфузия 5 g/10 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▼ Нера-Merz представлява L-диаминовалерианова киселина-L-аминосукцинат. След орално приложение бързо се разгражда до **L-Ornithine** и **L-Aspartate**, които се резорбират в тънкото черво чрез активен транспорт. Тяхната орална бионаличност е 80%. ▲ Нера-Merz участва в двата дезинтоксикиращи амоняка цикъла – орнитинов (свързан с продукция на урея) и глутаматен (свързан със синтез на глутамин).

Показания: Хепатална прекома и кома и състояния на хиперамониемия, дължаща се на чернодробни заболявания.

Приложение: Нера-Merz Granulate се назначава *орално след хранене* 3 пъти дневно, като съдържимото на 1–2 сашета се суспендират в чаша вода. *Венозно капково* след разреждане Нера-Merz Infusion concentrate се инфузира в ДД 2–4 ампули. В 500 ml инфузионен разтвор могат да се разтворят до 6 ампули Нера-Merz. *In vitro* Нера-Merz е съвместим с всички инфузионни разтвори.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, кожни обриви. **Противопоказания:** Тежко УБФ.

HEPASAVE® (Екофарм Груп АД) – капсули, съдържащи 300 mg екстракт от корените на индийското растение *Picorhiza kurroa*. ХД с противовъзпалително, антиоксидантно, холеретично и хепаторегенеративно действие. Използва се като *помощно средство* при вирусен хепатит, цироза, индуцирано от алкохол или лекарства чернодробно увреждане. Приема се по 1 до 2 капсули 2 пъти на ден. Може да предизвика диария.

SILYMARIN – INN (АТС код: A05BA03)

● **Carsil®** (Софарма АД) – капсули 100 mg (оп. 30 бр.) и филм-таблетки 22.5 mg (оп. 80 бр.). ● **Carsil Max®** (Софарма АД) – капсули 110 mg (оп. по 6 и 30 бр.). ● **Cefasilymarin®** ("Севекс Фарма" ООД) – филм-таблетки 105 mg (оп. по 20, 60 и 100 бр.). ● **Hepcarsil®** (Медика АД) – капсули 35 mg (оп. по 10 и 40 бр.). ● **Hepcarsil forte®** (Медика АД) – капсули 90 mg силимарин (оп. по 10 и 40 бр.). ● **Legalon® 140** (Madaus AG) – капсули 140 mg (оп. по 20, 30, 50, 100 и 180 бр.). Силимарин се съдържа в сухия екстракт, получен от плодовете на белия трън (*Silybum marianum*). В състава на препаратите влиза строго стандартизиран силимарин, представляващ *смес от изомери биофлавоноиди* (силибинин, силикретин и силидианин в съотношение 3:1:1). ▼ Силимарин се резорбира бавно в СЧТ. Има $t_{1/2}$ 6 h. Метаболизира се в черния дроб чрез конюгация и се екскретира предимно с жлъчката под форма на глюкурониди и сулфати. Независимо, че малка част от резорбирания препарат претърпява enteroхепатална рециркуляция, кумулация не се наблюдава. ▲ Силимарин стимулира функциите на клетъчната мембрана и ускорява регенеративните процеси в хепатоцитите. Има антипероксидазна активност. Силимарин-съдържащите препарати ограничават достъпа на някои хепатотоксични субстанции до хепатоцитите. Те засилват протеиновия биосинтез.

Показания: Хроничен персистиращ, респ. агресивен хепатит; остър хепатит, чернодробна цироза, токсични и метаболитни увреждания на черния дроб (медикаментозни хепатити, лъчеви увреждания на черния дроб, стеатоза).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение на тежки увреждания на черния дроб силимаринът се приема *орално* в доза 100–140 mg/8 h, след което се преминава на ПД 100–140 mg/12 h. В умерено тежки случаи се използват два пъти по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Рядко – диария. Силимаринът има много добра поносимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към силимарин и някои от съставките му (манитол, полисорбат, поливидон). Поради липсата на клинични изследвания при деца под 12 г., силимарин не трябва да се прилага.

A06 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОНСТИПАЦИЯ

A06A Лаксативни препарати

A06AA Фекални омекотители

PARAFFIN – INN (АТС код: A06AA01)

● **Paraffin, light liquid VT®** (Вета Фарма АД) – перорален течен парафин в пластмасови бутилки по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Paraffin perliquidum Kupro®** („Купро-94“ ООД) – перорален лек течен парафин в полиетиленови бутилки от 40 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ▲ След орално приемане течният парафин *размеква фекалните маси*. Той притежава и *слабо стимулиращо действие върху тънкочревната моторика*.

Показания: Хронична обстипация, за стимулиране на чревната перисталтика след чревна резекция.

Приложение: На възрастни се назначава в ДД 20 до 40 ml в продължение на 3 до 5 дни.

Нежелани реакции: Привикване, атония на червата, нарушено храносмилане, хиповитаминоза А, Е и К. **Противопоказания:** Субилеус, илеус, възпалителни процеси на органи в коремната кухина, повишена чувствителност към парафин.

A06AB Контактни лаксативни препарати

1. Синтетични лекарства

BISACODYL – INN (АТС код: A06AB02)

●**Bisacodyl Sopharma**® (Софарма АД) – супозитории по 5 и 10 mg (оп. по 6 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ●**Bisalax**® („Актавис“ ЕАД) – стомашно-устойчиви таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Dulcolax**® (Boehringer Ingelheim International GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 5 mg (оп. 30 бр.); супозитории 10 mg (оп. 6 бр.). ●**Fenolax**® (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ▲ Бизакодилът дразни рецепторите в лигавицата на колона, повишава секрецията на слюз и засилва чревната перисталтика.

Показания: Констипация, свързана с хипотония на колона (напр. в старческата възраст, след хирургически операции или раждане); лаваж (очистване) на червата преди рентгенови изследвания или хирургически операции. При орално приложение лаксативният ефект на бизакодила се проявява след 4–6 h, а при ректално – след 15–60 min.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ① На възрастни и деца над 12 г. бизакодил се прилага орално по 5–10 mg еднократно сутрин или вечер. При подготовка за рентгеново, ендоскопско или ехографско изследване на коремните органи продуктът се приема по 10 mg вечер в 2 последователни дни преди изследването. ДД ректална доза за възрастни е 1–2 свещички от 10 mg. ② ДД орална доза за деца от 2 до 5 г. е 300 mcg/kg т.м., приета наведнъж обикновено вечер преди лягане или сутрин преди закуска. ③ ДД ректална доза за деца от 3 до 6 г. е 5 mg и над 7 г. – 10 mg.

Взаимодействия: Бизакодил увеличава загубата на калий при едновременно прилагане със салидиуретици, бримкови диуретици, ГКС, СГ. При комедикация със СГ той засилва техния ефект и повишава риска от дигиталисова интоксикация. Между приемането на бизакодил и млечни храни трябва да има интервал не по-малък от 1 h. Холиномиметиците и адренолитиците стимулират холинергичната ентерична инервация и потенцират действието на продукта, докато адреномиметиците и холинолитичите отслабват лаксативния му ефект.

Нежелани реакции: Гадене, тежест и подуване на корема, чревни колики, флатуленция; при продължително прилагане – диария, загуба на течности и електролити, привикване; при ректално приложение – локален дразнещ ефект и проктит. **Противопоказания:** Илеус, остри възпалителни процеси на коремните органи, СЧ и маточни кръвоизливи, чревни неоплазми или полипоза, възпалени хеморойди, нарушения на водно-електролитния баланс, бременност, кърмене, деца до 2 г., повишена чувствителност към бизакодил.

PICOPREP® (АТС код: A06AB58) (Ferring GmbH) – прах 16.1 g за перорален разтвор с лек портокалов аромат в сашета (оп. по 2, 100 и 300 бр.). Всяко саше съдържа: *натриев пикосулфат* – 10 mg, магнезиев оксид 3.5 g и лимонена киселина 12 g.

Показания: Почистване (лаваж) на червата преди операция, рентгеново или ендоскопско изследване. Прахът от 1 саше се разтваря в около 150 ml топла вода с разбъркване в продължение на 2 до 3 min. Пие се след като се изчака да се охлади.

Приложение: При възрастни (вкл. ПНВ) и деца над 9 г. предният ден преди изследването в 8 часа сутринта се приема 1 саше разтворено в 150 ml вода. Второ саше се приема 6 до 8 h по-късно. Деца от 1 до 2 г. – ¼ саше сутринта и ½ саше след обед; 2–4 г. – ½ саше сутринта и ½ саше следобед; 4 до 9 г. – 1 саше сутринта и ½ саше следобед.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, абдоминални болки с неизяснен характер, илеус, стеноза, перфорация на СЧТ, остра пепична язва, болест на Крон, язвен колит, токсичен колит.

SODIUM PICOSULPHATE (АТС код: A06AB08)

●**Dulcolax Pico**® (Boehringer Ingelheim International GmbH) – перорални капки с концентрация 7,5 mg/ml във флакони по 15 и 30 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат 15 к. ●**Picosalax**® (Ferring GmbH) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 2 и 10 бр.). ▲ Представлява контактно лаксативно средство, действащо предимно на нивото на дебелото черво. Потиска резорбцията на електролити и вода. Засилва чревната перисталтика. Лаксативният му ефект се проявява след 6 до 12 h.

Показания: Остра функционална констипация (напр. поради промяна на местопребиваването); за регулиране и облекчаване на дефекацията при пациенти с патологични промени в ректума (фисури на лигавицата, болезнени хеморойдални възли); за подготовка на ендоскопични и рентгенологични изследвания.

Приложение: На деца над 10 г. и възрастни се назначава в ЕД 10 до 20 к; на деца от 4 до 10 г. – от 5 до 10 к.

Взаимодействия: Лаксативният ефект на натриевия пикосулфат отслабва при едновременен прием с широкоспектърни АБС. В случай на комедикация с диуретици нараства вероятността да се развият електролитни нарушения. Не се препоръчва приложение по-продължително от 10 дни.

Нежелани реакции: Гастралгия, диария, гадене; при продължително приложение във високи дози – загуба на течности и електролити. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки; чревна непроходимост, остри възпалителни заболявания на коремните органи, перитонит, болки в корема, повръщане с неизяснена етиология, дехидратация, лактация, деца под 4 г.

2. Фитопродукти, вкл. ХД

AGIOLAX® (АТС код: A06AB56) (Madaus GmbH) – гранули за суспендиране 5 g в сашета (оп. 6 бр.) и във флакони по 100, 150 и 250 g (оп. по 1 бр.). В 5 g (= 1 чаена лъжичка) гранули се съдържат: *Semen Plantaginis ovatae* 2,6 g; *Folliculus semen Plantaginis ovatae* 110 mg; *Fructus Sennae tinnevely* 620 mg (еквивалентни на 15 mg Sennosidum A+B) и захароза около 960 mg (съответстваща на 0,08 хлебни единици). ▲ Семената и обвивката (folliculus) от семената на жиповлек набъбват и увеличават обема на чревното съдържимо. Гликозидите сенозид А и сенозид В се превръщат в активни антрахинони, които стимулират чревната перисталтика. Лаксативният ефект на препарата се проявява след около 12 h.

Показания: Остра и хронична обстипация; за регулиране на дефекацията при залежаване, хемороиди и/или анални фисури; за подготовка на пациента за провеждане на рентгенови и ендоскопски изследвания.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. Agiolax се назначава в ДД 1 чаена лъжичка вечер след хранене или сутрин преди закуска. Гранулите се поглъщат несдъвкани, предварително суспендирани в 250 ml течност. Курсът на лечение е 7 до 14 дни. При подготовка за рентгенови и ендоскопски изследвания в деня преди изследването еднократно се приемат 3–6 чаени лъжички.

Взаимодействия. Потенцира токсичните ефекти на СГ. Препаратът забавя чревната резорбция на други лекарства, поради което се препоръчва при необходимост от комедикация те да се приемат 1 h по-рано.

Нежелани реакции: Коликообразни абдоминални болки; при предозиране – хипокалиемия, пигментация на чревната лигавица (pseudomelanosis), албуминурия, хематурия. **Противопоказания:** Субилеус, илеус, болест на Крон, улцерозен колит, стеснения по хода на СЧТ, апендицит, перитонит, тежки форми на ЗД, деца под 12 г. **Противопоказания:** Субилеус, илеус, болест на Крон, улцерозен колит, стеснения по хода на СЧТ, апендицит, перитонит, тежки форми на ЗД, деца под 12 г.

CASTOR OIL (АТС код: A06AB06)

●**Ricini Oleum Kupro®** („Купро 94“ ООД) – перорална течност съответно по 40 и 1000 ml в бутилки от полиетилентерфталат (оп. по 1 бр.). ●**Ricini Oleum VT®** („Бета Фарма“ АД) – перорална течност 50 ml в бутилки от полиетилентерфталат (оп. 1 бр.). ▲ Получава се от семената на *Ricinus communis* L. – *кърлежов храст*. Под влияние на ензима липаза в дванадесетопръстника от рициновото масло се образува рициолова киселина, която дразни рецепторите в чревната лигавица и засилва перисталтиката. Стимулира маточните контракции. *Лаксативният ефект* се проявява 2 до 6 h след р.о. приложение и *обхваща тънкото и дебелото черво*.

Показания: Констипация; за почистване на червата при някои екзогенни отравяния (но не и с мастноразтворими вещества) и хранителни токсикоинфекции; за лаваж на червата преди рентгенови и ехографски изследвания на коремни органи.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се предписва орално в доза 15–30 g, а на деца над 14 г. – 15 g. Рициновото масло се приема обикновено под форма на емулсии (с арабска гума и др.). При външно приложение то действа омекчаващо на кожата.

Нежелани реакции: Коликообразни болки в корема, повишено кръвонапълване на органите в малкия таз; при многократно прилагане – храносмилателни нарушения, ентероколит, привикване. **Противопоказания:** Хронична констипация, метрорагия, кръвоизливи от СЧТ, гломерулонефрит, отравяне с мастноразтворими вещества (фосфор, бензол, бензин и др.), терапия с течен екстракт от мъжка папрат*, деца под 14 г., бременност, кърмене.

EUCARBON® (АТС код: A06AB56) (F. Trenka Chem. Pharmazeutische Fabrik GmbH) – таблетки, съдържащи: Folium Sennae 105 mg, Extractum Rhei 25 mg, Carbo ligni pulv. 180 mg и Sulfur depuratum 50 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.).

Показания: Запек, особено придружен със спазми, тенезми, метеоризъм.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Таблетките се приемат с много течност по време на хранене. На деца над 12 г. и възрастни Eucarbon се предписва по 1–2 таблетки 2–3 пъти дневно. Ако се цели по-силен лаксативен ефект, вечерната доза може да се повиши на 3–4 таблетки. Продължителността на терапията е до 2 седмици.

LAXAL® (Botanic, Laboratoire LHS) – капсули 430 mg, съдържащи *богати на фибри обвивки от семената на индийското растение Psyllium* (оп. 30 бр.). ХД за възрастни. Приема се *орално* вечер преди лягане в доза 1–2 капсули.

LAXENA® (Ramcopharm) – капсули, съдържащи Extractum Sennae 20 mg, Extractum Frangulae 150 mg и Extractum Rhei 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ХД за възрастни. Приема се *орално* вечер преди лягане в доза 1–2 капсули.

MELILALX ADULTS® (Aboca S.p.A.) – ректални разтвори 10 g за микроклизми в еластични полиетиленови туби с вграден наконечник (оп. 6 бр.). МИ. Всяка микроклизма съдържа *Promelaxin* – биологично активен комплекс от различни видове мед и полизахариди от столетник (*Aloe vera*) и слез (*Malva vulgaris*) плюс лимонов сок, етерично масло от лавандула и водно-глицеринова смес. *Melilalx adults* предпазва чревната лигавица от увреждания и освен това улеснява чревния пасаж. Подходящ е при пациенти, страдащи от рагади, хемороиди, синдрома на раздразненото черво или констипация. *Може да се използва също по време на бременност и кърмене. ДД за деца над 12 г. и възрастни е 1 микроклизма от 10 g. При упорит запек може да се приложат едновременно две ЕД. При повишена чувствителност към някоя от съставките продуктът е противопоказан.*

MELILALX PEDIATRIC® (Aboca S.p.A.) – ректални разтвори 5 g за микроклизми в еластични полиетиленови туби с вграден наконечник (оп. 6 бр.). МИ. Всяка микроклизма съдържа *Promelaxin* – биологично активен комплекс от различни видове мед и полизахариди от столетник (*Aloe vera*) и слез (*Malva vulgaris*) плюс лимонов сок, етерично масло от лавандула и водно-глицеринова смес. *Melilalx pediatric* предпазва чревната лигавица от увреждания и освен това улеснява чревния пасаж. Подходящ е за лечение на запек у кърмачета и деца до 12 г. ДД *Melilalx pediatric* за деца до 12 мес. е половин микроклизма (= 2.5 g) при необходимост. ДД за деца от 2 до 3 г. е 1 микроклизма (= 5 g) при нужда. За за

деца от 4 до 12 г. ДД е също 1 микроклизма (= 5 g), но при упорит запек може да се приложат 10 g. При повишена чувствителност към някоя от съставките продуктът е противопоказан.

MUCOFALK (ATC код: A06AB00)

● **Mucofalk Apple®** (Dr. Falk Pharma) – гранули за суспендиране в сашета по 5 g (оп. 20 бр.) и във флакони по 150 g (оп. 1 бр.). ● **Mucofalk Orange®** (Dr. Falk Pharma) – гранули за суспендиране в сашета по 5 g (оп. 20 бр.) и във флакони по 150 g (оп. 1 бр.). ▲ В 5 g гранули се съдържат 3.25 g обвивки от семената на индийски жиловлек, които набъбват и увеличават обема на чревното съдържимо, действайки лаксативно.

Показания: Хронична констипация, colon irritable syndrome.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. съдържимото на 1 саше се суспендира в 150 ml вода. ДД – 2 до 3 сашета.

Противопоказания: Алергия към различни видове жиловлек, повишена твърдост на фекалиите, коремни болки, гадене, повръщане или ректално кървене с неясна етиология, мегаколон синдром, диселектролитни нарушения, неконтролиран ЗД.

NATURALAX 3 with Aloe® (Ревита ООД) – капсули в бутилки (оп. по 20 и 100 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа стандартизирани екстракти от *Aloe vera*, зърнастец, джинджирил, американски орех, копър, малина и мента. *Стимулира чревната перисталтика.* Проявява *мек и безболезнен лаксативен ефект.* Използва се при запек. ДД за деца над 15 г. и възрастни е 2 капсули, а за деца от 12 до 15 г. – 1 капсула.

NATURAL SENNA LAXATIVE® (Панацея 2001) – таблетки 210 mg, съдържащи по 210 mg сух екстракт от *Folium Sennae*, чиито активни лаксативни принципи са сенозид А и сенозид В (оп. 30 бр.).

Показания: Констипация; за регулиране на дефекацията при хемороидално тромбозирание.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се вечер преди лягане. ЕД за *възрастни* и деца над 12 г. е 2–4 таблетки; *деца* от 6 до 12 г. – 1 таблетка и 2 до 6 г. – ½ таблетка.

SENNА GLYCOSIDES (ATC код: A06AB06)

● **X-Prep®** (Mundipharma GmbH) – перорален разтвор 75 ml във флакон (оп. 1 бр.). В 1 ml има 2 mg сенозиди (А+В). ▲ Под влияние на чревната флора *сенозидите се превръщат в антрахинони.* Последните потискат резорбцията на водата от лумена на дебелото черво и директно стимулират субмукозния нервен сплит в неговата стена, предизвиквайки след 5 до 8 h лаксативен ефект, който продължава около 6 h.

Показания: Очистване (лаваж) на червата преди рентгенови, ендоскопски и ехографски изследвания на коремната област, а също преди хирургични операции.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се прилага еднократно в доза 75 ml между 2 и 4 часа следобед един ден преди самото изследване. След приема на препаратa, а също – на всеки час след това до лягане, пациентът изпива по 1 чаша вода (общо около 2 до 3 литра). На *деца над 7 г. и ПНВ* с поднормено тегло X-Prep се назначава еднократно в доза 1 ml/kg.

Нежелани реакции: Коремни болки, повдигане, повръщане, *червено оцветяване на урината*, хипокалиемия и колапс (при ПНВ), потенциране токсичните ефекти на СГ.

Противопоказания: Илеус, остър корем, бременност, деца < 7 г., повишена чувствителност към сенозиди.

SOLLIEVO Bio® (Aboca S.p.A.) – таблетки 400 mg (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: фитокомплекс от листата на майчин лист – 120 mg (титруван като 2.4 mg сенозид В), сок от листата на столетник – 92 mg (стандартизиран спрямо 16.6 mg халоин), фитокомплекс от корен на глухарче – 97 mg, етерично масло от резене – 0.3 mg, прах от плодове на ким и кимион. Продуктът е полезен за *подобряване на чревния пасаж на възрастни.* Използва се също при *констипация.* Препоръчва се в ДД 1 до 3 таблетки вечер за непродължително време. Sollievo Bio не трябва да се използва от деца, бременни и кърмещи жени.

TRANSILANE® SUGAR FREE (ATC код: A06AC01) (Laboratoire Innotech International) – прах за орална суспензия 3 g с подсладител аспартам в сашета (оп. 20 бр.). Съдържа семена от *Plantago ovata Forssk* (ййцевиден живовлек), богати на фибри и слузни вещества. След р.о. приложение *предизвиква увеличаване на обема на фекалиите и омекотява тяхната консистенция.* Подходящ е за краткотрайно лечение на *констипация* при възрастни. Приема се като съдържимото на 1 саше се суспендира в чаша вода, два пъти на ден – сутрин и вечер. Фитопрепаратът е противопоказан при свръхчувствителност към някоя от съставките (фруктоза, аспартам), субилеус, илеус, фекалом, фенилкетонурия (поради наличието на аспартам), смущения във водно-електролитния баланс, тежка форма на ЗД, непоносимост към фруктоза.

A06AD Осмотични лаксативи

DULCOSOFT® (ATC код: A06AD15) (PharOS-Pharmaceutical Orient Servics Ltd) – прах 10 g в сашета (оп. по 10 и 20 бр.). Всяко саше съдържа 10 g макрогол 4000 (плюс 0.2 mg сорбитол като помощно вещество, включен в лимония и грейпфрутов овкусител). ▲ Чревната абсорбция на макрогол 4000 е много ниска (0,05%). Макрогол 4000 повишава

осмотичното налягане в червата, задържа вода и омекотява фекалите. Увеличава техния обем и активизира чревната перисталтика. Улеснява дефекацията.

Показания: Констипация при възрастни и деца ≥ 8 г.

Приложение: По 10 ил 20 g сутрин (като еднократна доза). При добър терапевтичен отговор ДД може да се намали на 1 саше през ден. Съдържанието на всяко саше се разтваря в чаша вода *ex tempore*.

Взаимодействия: Макрогол 4000 повишава осмотичното налягане в червата и може да повлияе чревната абсорбция на други лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки: Преди употреба на Дулкософт трябва да се изключи наличието на органично увреждане. Приемането на препарата трябва да се съчетава с подходяща диета и здравословен начин на живот. При деца то може да продължи не повече от 3 мес.

Нежелани реакции: Диария, коремна болка, раздуване на стомаха, гадене, повръщане, флатуленция, *incontinentia alvi*, обрив, уртикария; рядко – ангионевротичен оток. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към макрогол или сорбитол, болест на Крон, *colitis ulcerosa*, токсичен мегаколон, риск или перфорация на СЧТ, подозрение за илеус или илеус, коремни болки с неустановен произход, деца < 8 г., генетична непоносимост към фруктоза.

ENDOFALK® (АТС код: A06AD00) (Dr. Falk Pharma GmbH) – прах в сашета (оп. 6 бр.). В 1 саше се съдържат: калиев хлорид 185 mg, натриев хлорид 1400 mg, натриев бикарбонат 715 mg и *макрогол* 52,50 g.

Endofalk е показан за почистване (лаваж) на червата преди колоноскопия. За пълно почистване на червата трябва да се използват 6 сашета, разтворени в 3000 ml вода (всяко саше се разтваря в 500 ml вода). Разтворът се пие на порции по 200 до 300 ml през интервали от около 10 min. Endofalk се приема около 4 h преди изследването. Разтворът може да се приеме и вечерта преди изследването, а ако е останало известно количество то трябва да бъде изпито сутринта в деня на изследването. Endofalk е противопоказан при илеус, обструкция в СЧТ или перфорация, тежък колит, токсичен мегаколон, свръхчувствителност към макрогол или някое от останалите вещества на продукта.

ENEMA-BALKAN® (АТС код: A06AD04) (Балкан Медикъл Сървис – България ООД) – ректален лаксативен разтвор в полиетиленови бутилки по 80, 130 и 250 ml (оп. по 1 бр. с ректален апликатор). ▲ Продуктът съдържа 16% разтвор на натриев дихидроген фосфат дихидрат и 6% разтвор на динатриев фосфат додекахидрат. Фосфатите по осмотичен път действат лаксативно в лумена на дебелото черво.

Показания: За евакуиране на чревното съдържимо преди абдоминална рентгенова диагностика, ендоскопия или оперативно лечение; за краткотрайно лечение на констипация.

Приложение: Енема-Balkan се прилага само ректално под форма на очистителна клизма. Преди употреба флаконът трябва леко да се разклати. Пациентът трябва да заеме легнало положение, на лявата си страна и да свие колене към гръдния кош. След отстраняване на предпазното капаче на флакона, наконечникът, който е покрит с лубрикант, се въвежда внимателно в ректума в посока на пъла. При установяване на непреодолима механична пречка въвеждането на наконечника се спира незабавно. След въвеждане на наконечника в ректума флаконът трябва да се притисне до почти пълно освобождаване на съдържащия се в него разтвор. След въвеждане на Енема-Balkan в ректума пациентът не трябва да променя позицията си и трябва да изчака до появата на позиви за дефекация (обикновено 5 до 15 min след клизмата). ① За възрастни и деца над 16 г. препоръчаната ЕД е от 130 или 250 ml. ② За деца от 12 до 16 г. препоръчаната ЕД е от 130 ml. ③ За деца от 5 до 12 г. препоръчаната ЕД е от 80 ml. ④ За деца от 2 до 5 г. препоръчаната ЕД е от 40 ml (половината от флакона с обем 80 ml).

Взаимодействия: Поради съществуващия риск от хиперфосфатемия, хипернатриемия, хипокалциемия и хиповолемия, Енема-Balkan трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти, лекувани с диуретици и други лекарства, повлияващи водно-електролитния баланс. Калциевите антагонисти могат да засилят хипокалциемията, предизвикана от Енема-Balkan. Действието на препарата е изключително в областта на колона и не влияе съществено върху бионаличността на други лекарства.

Нежелани реакции: Изключително рядко – ректално дразнене, некроза, ректална перфорация. Продължителната злоупотреба с Енема-Balkan води до развитие на отпадналост, дехидратация с хиповолемия, хипокалциемия, остеомаляция, болки в костите, намаляване на т.м. **Противопоказания:** Деца под 2 г.; токсичен или вроден мегаколон (болест на Hirschprung); застойна СН; стомашна, чревна или ректална непроходимост. Ако обаче ректалната обструкция е от фекаломи, клизмата може да е част от лечебния комплекс. Енема-Balkan не трябва да се прилага орално.

FORTTRANS® (АТС код: A06AD65) (Beaufour Ipsen International) – прах 64 g в сашета (оп. 4 бр.), съдържащи 64 g *Macrogol* 4000; 5.7 g *Natrii sulfas anhydricum*; 1.68 g *Natrii hydrogencarbonas*; 1.46 g *Natrii chloridum*; 750 mg *Kalii chloridum* и 36 mg *Saccharinum naticum*. ▲ Fortrans притежава осмотична лаксативна активност, свързана със съдържанието на полимера *Macrogol*. Електролитите, включени в препарата, предотвратяват водноелектролитните нарушения на организма по време на лечението.

Показания: Лаваж на колона преди рентгеново, ехографско или ендоскопско изследване, а също – преди хирургически операции.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Съдържанието на едно пликче се разтваря в 1000 ml вода и се изпива в продължение на 60 min. За пълно почистване на червата са необходими 3–4 литра разтвор.

Нежелани реакции: Повръщане.

Противопоказания: Дехидратация, СН, илеус, язви на чревната лигавица, деца.

LACTULOSE – INN (АТC код: А06АD11)

● **Duphalac®** (Abbott Healthcare Products B.V.) – перорален сироп с концентрация 67 g/100 ml във флакони по 200, 300 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Duphalac® Fruit** (Abbot Laboratories GmbH) – перорален сироп с концентрация 67 g/100 ml в полиетиленови бутилки по 200, 300, 500 и 800 ml (оп. по 1 бр.); сашета 15 ml (оп. 10 бр.). ● **Imoper®** („Актавис“ ЕАД) – сироп с концентрация 66.7 g/100 ml в бутилки по 200 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка) и в сашета по 15 ml (оп. 10 бр.). ● **LactuGel®** (MIP Pharma GmbH) – перорален гел 65 g/100 ml в пластмасови бутилки с вместимост 100, 200 и 500 ml (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка от 5 ml). ● **Lactulak Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – перорален разтвор 66 g/100 ml в полиетиленова бутилка от 200 ml (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка). ● **Lactulose-MIP®** (Chephasaar Chem.-pharm. Fabrik GmbH) – сироп 65 g/100 ml във флакони по 100, 200, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр. с мерителна полиетиленова чашка с деления от 5 до 30 ml). ● **Lactus®** (Stada Arzneimittel AG) – сироп 66.7 g/100 ml в пластмасови бутилки по 200, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр. с дозираща помпа). ▲ Лактулозата е *синтетичен дизахарид с лаксативна и хипоамониемична активност*. Не се разгражда в стомаха и червата. Благоприятства растежа на *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bifidus*, които в дебелото черво метаболизират лактулозата до млечна, оцетна и мравчена киселина. Получените киселини повишават осмотичното налягане в чревния лумен и увеличават фекалния обем. Това стимулира чревната перисталтика и улеснява дефекацията. Лаксативният ефект се проявява след около 48 h. Хипоамониемичният ефект на лактулозата се дължи на намалено образуване на азотсъдържащи вещества в проксималния отдел на колона поради повишената киселинност и потискане растежа на протеолитични микроорганизми и на намалената резорбция на нейонизиран амоняк. Лактулозата потиска растежа на *Salmonella* spp. поради понижаване pH на чревното съдържимо.

Показания: Хронична обстипация, в комплексната терапия на портално-системната енцефалопатия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Лактулозата се приема р.о. сутрин по време на закуска. В 5 ml сироп има 3,25 g, а в 15 ml – около 10 g лактулоза (респ. 1 саше). За лечение на *хронична обстипация* при *възрастни* сиропът се приема в доза 15–45 ml; за *деца* до 1 г. – 5 ml; 2 до 6 г. – 5 до 10 ml; 7 до 14 г. – 15 ml. При *сальмонелоза* на *възрастни* се провеждат два лечебни курса с лактулозния сироп: I курс – 15 ml/8 h в продължение на 10–12 дни. Следват 7 дни без лечение, след което се провежда II терапевтичен курс – 5 пъти дневно по 15 ml лактулоза в продължение на 10–12 дни. След още 1 седмица без лечение при необходимост може да се проведе III терапевтичен курс – 30 ml/8 h сироп в продължение на 10–12 дни. При *сальмонелоза* на *деца* до 6 г. препаратът се назначава по 5 ml/6 h в продължение на 10–12 дни. При *чернодробна енцефалопатия* началната доза лактулоза за *възрастни* варира от 30 до 50 ml/8 h. ПД се адаптира по начин, осигуряващ дневно 2–3 дефекации на меки фекалии с pH 5–5,5.

Взаимодействия: При едновременно прилагане с широкоспектърни АБС е възможно намаляване на терапевтичната ефективност на лактулозата.

Нежелани реакции: Метеоризъм, подуване на корема, анорексия, гадене, повръщане, диария (от високи дози), хипокалиемия и дехидратация (в случай на продължително приложение). **Противопоказания:** Илеус, галактоземия, повишена чувствителност към препарата, коремни болки с неизяснен произход, кървене от ректума. При поява на диария лечението с лактулоза се прекратява.

MAGNESIUM SULFATE – INN (АТC код: А06АD04)

● **Magnesium Sulfate Galen-Pharma®** (Гален-Фарма) – прах за перорален разтвор 30 g в сашета (оп. 1 бр.). ● **Magnesium Sulfate Toni-M®** (Тони-М ООД) – прах за перорален разтвор 30 g в пластмасов флакон (оп. 1 бр.). ● **Magnesium Sulfate VT®** (Вета Фарма АД) – прах за перорален разтвор 30 g в сашета (оп. 1 бр.). ▲ Приет *орално*, магнезиевият сулфат се дисоциира бързо в СЧТ на магнезиеви и сулфатни йони, които имат слаба резорбция. Те повишават осмотичното налягане, извличат течности и увеличават чревното съдържимо. Това дразни механорецепторите и засилва чревната перисталтика. Лаксативен ефект се проявява при концентрация на препарата в чревния лумен около 3–4%. Като *очистително средство* магнезиевият сулфат действа по хода на *целия СЧТ* – стомах, тънко и дебело черво.

Показания: Орално – при някои остри интоксикации (с алкалоиди, барбитурати, бариевы соли) и упорит запек; в ниски ДД като холекинетично средство.

Приложение: Орално магнезиевият сулфат се назначава еднократно в доза 20–30 g, разтворен в топла вода. При приемане на продукта с малко вода (100–150 g) лаксативният ефект се проявява след 4–6 h, а при приемане с повече вода (≥ 500 g) той се развива по-бързо. При *орално приложение в по-ниски дози* (5 g сутрин на гладно) магнезиевият сулфат действа жлъчкогонно, което е свързано с рефлексни, възникнали поради дразнене на нервните окончания в лигавицата на дванадесетопръстника.

Нежелани реакции (при р.о. приложение): Чревни колики, метеоризъм, флатуленция. **Противопоказания:** Бременност.

MOLAXOLE® (АТC код: А06АD65) (Media AB) – прах за перорален разтвор в сашета (оп. по 2, 6, 8, 10, 20, 30 и 60 бр.). Всяко саше съдържа: *макрогол* 3350 – 13.125 g, натриев хлорид – 350.7 mg, калиев хлорид – 46.6 mg и натриев хидрогенкарбонат – 178.5 mg. ▲ Макрогол 3350 действа осмотично, увеличава фекалния обем и стимулира мотилитетата на колона.

Приложение: При *хронична констипация* ДД варира от 1 до 3 сашета, приети в отделни дози и разтворени в по 125 ml вода. При *фекално задръстване* се назначават 6 сашета, разтворени в 1000 ml вода, която се изпива в продължение на 6 h.

Противопоказания: Перфорация на червата, илеус, болест на Крон, улцерозен колит, токсичен мегаколон.

MOVICOL® (АТС код: A06AD65) (Norgine Ltd) – прах за перорален разтвор в сашета (оп. по 6, 8, 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). Всяко саше съдържа: *макрогол* 3350 – 6.563 g, натриев хлорид – 175.4 mg, калиев хлорид – 23.3 mg и натриев хидрогенкарбонат – 89.3 mg.

Приложение: При *възрастни и деца над 12 г. с хронична констипация* ДД варира от 2 до 6 сашета, приети в отделни дози и разтворени в по 62.5 ml вода. При продължителна констипация ДД може да се регулира на 2 до 4 сашета. При *деца от 8 до 11 г.* началната ДД е 2 сашета, а МДД – 4 сашета. Лечението на деца с хронична обстипация продължава поне 6 мес.

Противопоказания: Перфорация на червата, илеус, болест на Крон, улцерозен колит, токсичен мегаколон.

OLOPEG® (АТС код: A06AD15) (MIP Pharma GmbH) – концентрат за перорален разтвор в пластмасова бутилки съответно по 100, 200, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр. с мерителна чашка). В 1 ml концентрат има: *макрогол* 4000 – 525 mg, натриев цитрат – 19.5 mg, безводна лимонена киселина – 16.5 mg, натриев хлорид – 7.3 mg и калиев хлорид – 1.9 mg.

Приложение: (1) При *запек на възрастни* се прилага не повече от 2 седмици в доза 25 ml Olopeg (разредени със 100 ml вода) 2–3 пъти на ден. (2) *Лаваж на червата* преди колоноскопия или чревна операция при възрастни. За пълно почистване трябва да бъдат изпити в интервал от 4 h (обикновено в деня на изследването) 3 до 4 литра от готовия (разреден) за употреба разтвор. За да се получи 1 литър готов разтвор, 200 ml концентрат Olopeg се разтварят в 800 ml вода. Готовият разтвор трябва да бъде приеман на части от по 200–300 ml през 10 min, докато ректалният секрет стане прозрачен или докато не бъдат изпити 3 или максимум 4 литра от него. Два до 3 h преди приема на Olopeg до края на изследването пациентът не трябва да приема твърда храна. Ако се проявят СЧ оплаквания, приемът на препарата временно се намалява или спира до отзвучаване на симптомите. (3) При *констипация на деца* се прилага не повече от 2 седмици в следните ДД: деца от 2 до 4 г. – 7.5 до 15 ml, 4–8 г. – 15 до 30 ml, 8 до 18 г. – 20 до 35 ml. Нужното количество концентрат се разтваря в 4 пъти повече по обем вода преди поглъщане (напр. 7.5 ml концентрат + 30 ml вода).

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, абдоминални болки с неизяснен характер, илеус, стеноза, перфорация на СЧТ или риск от перфорация, остра пептична язва, болест на Крон, язвен колит, токсичен мегаколон, токсичен колит, изпаднал в безсъзнание пациент.

PEG 4000-CNP® (АТС код: A06AD15) (CNP Pharma GmbH) – концентрат съответно 100, 200 и 500 ml за приготвяне на разреден перорален разтвор в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр. с мерителна чашка). В 1 ml концентрат (= 5 ml разреден разтвор) има: *макрогол* 4000 – 525 mg, натриев цитрат – 19.5 mg, безводна лимонена киселина – 16.5 mg, натриев хлорид – 7.3 mg и калиев хлорид – 1.9 mg.

Приложение: (1) При *запек* PEG 4000-CNP не трябва да се приема повече от 14 дни. *Препоръчаната ДД концентрат се разрежда с 4 пъти повече по обем вода преди поглъщане* (напр. 7.5 ml концентрат + 30 ml вода). При *деца* от 2 до 4 г. ДД е от 7.5 до 15 ml концентрат, от 4 до 8 г. – 15 до 30 ml, от 8 до 18 г. – 20 до 35 ml. При *възрастни* ЕД концентрат е 25 ml (разреден в 100 ml вода), приет 2 до 3 пъти дневно (ДД е 75 ml концентрат). При ПНВ се препоръчва ДД от 25 ml концентрат. (2) За *лаваж на червата* преди колоноскопия или предоперативно PEG 4000-CNP се прилага *само на възрастни* в ЕД от 300 до 400 ml концентрат, като всеки 200 ml се разреждат с 800 ml вода. От разредените общо 3 до 4 литра разтвор се пие по 200 до 300 ml през 10 min. Цялото количество разреден разтвор се изпива за 4 h. Два до 3 h преди приема на PEG 4000-CNP и до края на самото изследване не трябва да се приема твърда храна.

Противопоказания: Подобни на Olopeg (вж. по-горе).

A06AH Периферни опиоидни рецепторни антагонисти

NALOXEGOL – INN (АТС код: A06AH03)

• **Moventing®** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки по 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Налоксегол блокира мю- и делта опиоидните рецептори в червата и действа лаксативно.

Показания: Индуцирана от морфиномиметици констипация при пациенти над 18 г., които не са се повлияли от използване на лаксативни средства.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: ДД варира от 12.5 до 25 mg в 1 орален прием. Продуктът е прилаган в продължение на 1 г. при сравнително добра поносимост.

Нежелани реакции: Стомашни спазми или болки, диария, метеоризъм, гадене, повръщане, СЧ перфорация (рядко); абстинентен синдром (вкл. у новороденото, ако налоксегол е приеман по време на бременността); повишаване на артериалното налягане. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта; ко-медикация с ензимни инхибитори – иматиниб, нефазодон, кларитромицин, телитромицин, атаназавир, индинавир, ритонавир, саквинавир, фосампренавир, итраконазол, кетоконазол, вориконазол; КРК, стомашен рак; анамнестични данни за СЧ перфорация, УЧФ или УБФ; кърмене; пациенти под 18 г.

A07 АНТИДИАРИЧНИ И ЧРЕВНИ АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА

A07A Антидиарични и чревни антиинфекциозни/противовъзпалителни лекарства

A07AA Антибиотици

FIDAXOMICIN* – INN (АТС код: A07AA12)

● **Dificid™** – таблетки 200 mg (оп. 20 бр.). Макролид, инхибиращ спорообразуването и продукцията на токсини от *Cl. difficile*. Показан при възрастни (≥18 г.) за лечение на *псевдомембранозен колит, предизвикан от Cl. difficile*. Приема се орално в доза 200 mg/12 h в продължение на 10 дни.

RIFAXIMIN – INN (АТС код: A07AA11)

● **Normix** (Alfa Wassermann S.p.A.) – филм-таблетки 200 mg (оп. 12 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.). ▲ Рифаксимин е *derivat на рифамицина*. Той потиска синтеза на РНК чрез инхибиране на ДНК-зависимата РНК-полимераза. Има бактерициден ефект, включващ Грам-положителни и Грам-отрицателни аероби и анаероби.

Показания: Чревни инфекции, причинени от Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми; суперинфекции, свързани с продължително орално приемане на широкоспектрни АБС; лятна диария, *диария на пътешествениците*; за пред- и постоперативна профилактика на инфекции при операции на червата, и като допълнително средство при хиперамониемия.

Приложение: Оралната ДД рифаксимин за възрастни и деца над 12 г. е 10–15 mg/kg, а за деца от 3 до 12 г. е 20–30 mg/kg. ДД се разделя на 3–4 приема.

Нежелани реакции: Уртикария, повръщане. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към рифамицинови деривати, чревни улцерации, илеус, бременност, деца до 2 г.

A07AB Сулфонамиди**SULFAGUANIDINE*** (АТС код: A07AB03)**A07B Чревни адсорбенти****A07BA Препарати на активния въглен**

CARBOPHOS* (АТС код: A07BA00) (Bristol-Mayers Squibb) – таблетки за дъвчене (оп. 20 бр.), съдържащи *Carbo activatus* 400 mg, *Calcii carbonas* 200 mg и *Calcii phosphas* 100 mg.

FINOCARBO Plus® (Aboca S.p.A.) – капсули (оп. 20 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа: растителен въглен – 208 mg, цвят от копър – 250 mg, екстракт от лайка – 135 mg, етерични масла от копър и мента по 12.5 mg, цветове от ким – 110 mg и цветове от кимьон – 80 mg. Улеснява отстраняването на чревни газове при *метеоризъм*. Растителният въглен може да намали оралната бионаличност на някои лекарства, ако те се приемат по едно и също време с тази ХД. На възрастни Finocarbo Plus се прилага 2 x 2 капсули на ден.

MEDICINAL CHARCOAL (АТС код: A07BA01)

● **Carbosorb activatus** (Imuna Pharm, a.s.) – прах 25 g (оп. 1 бр.). Медицинският въглен има животински или растителен произход. Той е обработен и активиран по специален метод. Няма мирис и вкус. Практически е неразтворим във вода и повечето органични разтворители. Отличава се с много голяма обща повърхност. Адсорбира газове, токсини, алкалоиди и др. Предпазва по механичен начин лигавицата на СЧТ. Предизвиква физическа неутрализация на тежки метали, хранителни интоксикации, гастроентероколити, метеоризъм, хиперацидитет, диспепсии, диария. При интоксикация препаратът се прилага в доза 2–3 супени лъжици в 1000 ml вода за стомашна промивка.

A07BB Бисмутови препарати

TANINAL® (АТС код: A07BB00) (Herbapol S.A.) – таблетки 500 mg (оп. 20 бр.). Представлява албуминова сол на таниновата киселина. ▲ Под влияние на панкреатина освобождава танин в тънкото черво. Танинът има адстрингентно, хемостатично, бактериостатично и антидиарийно действие.

Показания: Диария, колит, леки хранителни интоксикации.

Приложение: (1) *Възрастни* – по 1 до 2 таблетки 3 пъти на ден. (2) *Деца над 4 г.* – по половин до 1 таблетка от 2 до 3 пъти дневно. Taninal не трябва да се употребява едновременно с препарати, съдържащи панкреатин, тежки метали (желязо, цинк) или алкалоиди (скополамин, папаверин и др.).

Нежелани реакции: Много рядко – гадене, повръщане.

A07BC Други чревни адсорбенти

DIANORM® („Томил Херб“ ООД) – таблетки 500 mg (оп. 120 бр.). ХД, получена от босилек, горски енчещ, жиловлек, кисел трън, мента, пача трева, бяла върба и др. Включва се в комплексната терапия на ентерити, ентероколити, профузни диарии, храносмилателни разстройства. Приема се от 1 до 2 таблетки 2 до 3 пъти на ден.

DIOSMECTITE (АТС код: A07BC05)

●**Smecta®** (Ipsen Pharma) – прах 3,76 g в сашета (оп. по 30 и 60 бр.), съдържащи диосмектит 3 g (активна съставка), глюкоза 749 mg, захарин натрий 7 mg и ванилин 4 mg. ▲ Има адсорбиращ и антидиаричен ефект.

Показания: Чревни колики и остри диарии (особено в детската възраст), езофагит, дуоденит. Лечението със Smecta е симптоматично и не замества рехидратиращата и етиотропната терапия.

Приложение: На деца под 1 г. диосмектит се прилага орално в ДД 1 саше; 1 до 2 г. – 1–2 сашета и над 2 г. – 2–3 сашета. Прахът от сашетата може да се постави в биберона, след като се разтвори в 50 ml вода. Препоръчва се тази доза да се разпредели за целия ден или да се смеси с полутечна храна. На възрастни Smecta се дозира по 1–2 сашета 3 пъти на ден, суспензирани в 100 ml вода.

Нежелани реакции: Запек, забавяне и/или намаляване степента на чревна резорбция на други лекарства.
Противопоказания: Илеус, повишена чувствителност към някоя от съставките на Smecta.

A07DA Лекарства, потискащи чревната перисталтика

LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE – INN (ATC код: A07DA03)

●**Diarostad®** (Stada Arzneimittel AG) – капсули 2 mg (оп. 6 бр.). ●**Imodium®** (McNeil Products Ltd) – капсули 2 mg (оп. 6 бр.). ●**Imodium Instant®** (McNeil Products Ltd) – диспергиращи се в устата таблетки 2 mg (оп. по 6, 12, 18 и 24 бр.). Разрешен от EMA. ●**Imomed®** (Медика АД) – таблетки 2 mg (оп. 10 бр.). ●**Lopedium®** (Hexal AG) – капсули 2 mg (оп. 10 бр.). ●**Loperamid Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – капсули 2 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ●**Stoperan®** (US Pharmacia Sp. Z o.o.) – капсули 2 mg (оп. 8 бр.). ●**Vacontil®** (Medochemie Ltd) – капсули 2 mg (оп. 10 бр.). ▲ Лоперамид не преодолява ХЕБ. Антидиаричният му ефект се дължи на стимулиране на *на опиоидните мю- и делта-рецептори в СЧТ*. Активирането на мю-рецепторите потиска чревната перисталтика, а това на делта-рецепторите намалява чревната секреция. В резултат се намалява обемът на фекалиите и се повишава вискозитетът им. Намалява също загубата на течности и електролити.

Показания: За симптоматично лечение на диарии в комбинация с ентеноантисептици.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На възрастни при остра диария се започва с 4 mg лоперамид орално, като МДД е 16 mg. На деца над 6 г. се започва с 2 mg лоперамид (1 диспергираща се таблетка, поставена върху езика). Таблетката се смуче и поглъща със слюнката. След всяко разводнено изпражнение се приема още по една таблетка, като МДД за деца е 6 mg. При остра диария лоперамидът се прилага не по-продължително от 48 h, а при хронична – до 10 дни. Нужна е внимателна диференциално диагностична оценка и изключване на чревна неоплазма, colitis ulcerosa и др.

Нежелани реакции: Констипация, ксеростомия, световъртеж. **Противопоказания:** Деца под 12 г.

LOPERAMIDE & SIMETHICONE (ATC код: A07DA53)

●**Imodium Plus®** (McNeil Products Ltd) – таблетки за дъвчене, съдържащи лоперамид хидрохлорид 2 mg и симетикон, равняващ се на 125 mg диметикон (оп. 6 бр.). ●**Lopedium Plus®** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи лоперамид хидрохлорид 2 mg и симетикон, равняващ се на 125 mg диметикон (оп. по 6, 8, 10 и 12 бр.). ▲ Лоперамид е агонист на мю- и делта опиоидните рецептори в СЧТ, поради което потиска чревната перисталтика и секреция. Симетикон намалява повърхностното напрежение на газовите мехурчета в червата и ги отстранява *per vias naturalis*.

Показания: Симптоматично при остра диария.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. продуктът се назначава отначало в доза 2 таблетки, след което при всяко диарийно изхождане се прилага по 1 таблетка. МДД е 4 таблетки. Максималната продължителност на лечението е 2 дни. Не се препоръчва прилагането на Imodium Plus по време на бременност и кърмене. При едновременно прилагане на Imodium Plus с М-холинолитични антидиарични ефект не се потенцира.

Нежелани реакции: Ксеростомия, гадене, повръщане, коремни болки, констипация, метеоризъм; световъртеж, сънливост, кожни обриви, отпадналоост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на препарата, деца под 12 г., colitis ulcerosa.

A07F Антидиарични лекарства, съдържащи микроорганизми

ENTEROL® (ATC код: A07FA02) (Biocodex) – перорален прах 250 mg в сашета и капсули. В 1 саше, респ. 1 капсула се съдържат 250 mg лиофилизирани лечебни дрожди (оп. по 10 бр.). Препаратът съдържа лиофилизирани лечебни дрожди (сахаромикети) и лактоза. ▲ Лечебните дрожди *Sacharomyces boulardii* имат противомикробен ефект по отношение на микроорганизми, предизвикващи диария, като *C. difficile* (предизвикващ псевдомембранозен колит), *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. krusei*, *C. pseudotropicalis*, салмонели, шигели, *E. coli*. Enterol повишава локалната имунна защита, като стимулира биосинтеза на IgA и секреторните компоненти на други имуноглобулини. Повишава активността на дизахаридазите в тънкото черво (лактаза, сукулаза, малтаза). Лечебните дрожди *Sacharomyces boulardii* произвеждат тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолиева киселина и никотинамид.

Показания: За етиотропно лечение и профилактика на диария при деца и възрастни; псевдомембранозен колит; coloin irritabile; профилактика на диария при anus praeter; профилактика на диария, предизвикана от продължително ентеноално хранене със сонда; профилактика на дисбиоза, предизвикана от р.о. терапия с широкоспектрни АБС.

Приложение: По 1 саше/12 h. Капсулите се приемат с течност. Прахчетата от сашетата предварително се смесват с вода или друга течност със стайна температура. Enterol може да се приема едновременно с АБС. Enterol не трябва да се приема с парентерални или ентерални антимикотици.

A07E Чревни противовъзпалителни лекарства

A07EA Глюкокортикоиди

BUDESONIDE – INN (ATC код: A07EA06)

● **Budenofalk®** (Dr. Falk Pharma GmbH) – ентérosолвентни капсули 3 mg (оп. по 50 и 100 бр.); ректална пяна 2 mg/впръскване във флакон, съдържащ 14 ЕД (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Budenofalk Uno®** (Dr. Falk Pharma GmbH) – ентérosолвентни гранули 9 mg в сашета (оп. по 1, 20, 30 и 60 бр.). ● **Cortiment®** (Ferring GmbH) – таблетки с удължено освобождаване 9 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 80 бр.). ▲ Будезонидът е нехалогениран преднизолон със значителна *локална противовъзпалителна активност, дължаща се на пряко инхибиране на биосинтеза на ейкозаноиди.*

Показания: Улцерозен колит, болест на Крон.

Приложение: На възрастни Budenofalk се предписва в доза 3 mg (= 1 капсула) 3 пъти дневно 30–60 min преди хранене. Cortiment се прилага в същата ДД (9 mg) в 1 орален прием. Курсът на лечение продължава до 8 седмици.

Взаимодействия: При комедикация с дигоксин будезонид засилва неговия ефект. Кетоназол и други инхибитори на CYP3A4 забавят метаболизирването на будезонид и повишават плазмените му нива.

Нежелани реакции: Повишаване на риска от развитие на инфекции (особено микози и вируси); синдром на Cushing; депресия, еуфория; влошаване на глаукома, катаракта, АХ; увеличаване на тромбогенния риск, васкулити; стомашен дискомфорт, влошаване или индуциране на язвена болест; асептична некроза на костите; кожни обриви, стрии, петехии и екхимози, стероидно акне; потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към будезонид; бактериални, вирусни или гъбични инфекции; бременност, кърмене, деца (поради липса на клиничен опит).

A07EC Аминосалицилова киселина и аналози

MESALAZINE – INN (ATC код: A07EC02)

● **Mesalazin Unipharm®** (Унифарм АД) – стомашно-устойчиви таблетки 250 mg (оп. 50 бр.). ● **Mezavant®** (Shire Pharmaceuticals Contacts Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки 1200 mg с удължено освобождаване (оп. по 60 и 120 50 бр.). ● **Pentasa®** (Ferring GmbH) – таблетки 500 mg (оп. 100 бр.); супозитории 1000 mg (оп. 28 бр.). ● **Salofalk®** (Dr. Falk Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки по 250 и 500 mg (оп. по по 100 бр.); супозитории по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 10, 12, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.); суспензия за лечебни клизми 4 g/60 ml във флакони (оп. 7 бр.); стомашно-устойчиви гранули с удължено освобождаване, съдържащи по 500, 1000, 1500 и 3000 mg в сашета (оп. по 20 бр.). **USAN:** Mesalamine. ▼ Месалазин представлява 5-аминосалицилова киселина. След орално приложение той се резорбира незначително. В чревната лигавица и черния дроб се превръща в активен метаболит – *ацетил-5-аминосалицилова киселина* със СПП 75–83% и $t_{1/2}$ 5–10 h. ▲ Антиулцерозната активност на месалазина е свързана с *инхибиране на липокси- и циклооксигеназата*. В резултат се блокира биосинтеза на левкотриени и простагландини. Месалазин *потиска също миграцията, дегрануляцията и фагоцитозата на неутрофилите*. Той действа също *антиоксидантно* – свързва и разрушава АФК.

Показания: Лек до умерено изразен улцерозен колит, болест на Крон, проктосигмоидит, проктит.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Изборът на лекарствена форма се определя в зависимост от локализацията и големината на патологичния процес. При дисеминирани форми на неспецифичен язвен колит (субтотална и тотална) се използват таблетките, а при дисталните форми (проктит, проктосигмоидит) – свещичките или лечебните клизми. При по-леки форми на неспецифичен улцерозен колит и болест на Крон месалазин се предписва *орално* в доза 500 mg/8 h след хранене с 250 ml вода. Обикновено лечебният курс продължава 5–6 седмици. При тежки форми ДД се увеличава, като МДД е 4 g орално. Във високи дози месалазин не трябва да се прилага повече от 12 седмици. За профилактика на рецидиви се приема по 500 mg/8 h. При показания препаратът се прилага *ректално* по 1 свещичка/8 h. Суспензията за клизми се прилага вечер преди лягане в доза 4 g/60 ml при условие, че предварително е направен чревен лаваж. Пациентът трябва да задържа лекарството в продължение на цялата нощ (около 8 h).

Взаимодействия: Месалазин *засилва* терапевтичните и токсичните ефекти на оралните антикоагуланти, СУП и метотрексат. Той *отслабва* действието на рифампицин. Намалява оралната бионаличност на дигоксин.

Нежелани реакции: Уртикария, фебрилитет, бронхоспазм; стоматит, ксеростомия, анорексия, абдоминални болки, повръщане, диария, метеоризъм, флатуленция, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими, силно главоболие, алоpecia; *рядко* – lupus erythematosus-подобен синдром, протеинурия, хематурия, метхемоглобинемия, анемия, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения. Повишена чувствителност към салицилати, тежки бъбречни и/или чернодробни нарушения, язвена болест, заболявания на кръвотворния апарат, коагулационни нарушения.

SULFASALAZINE – INN (ATC код: A07EC01)

● **Salazopyrin EN®** (Pfizer Enterprises SARL) – ентérosолвентни таблетки 500 mg (оп. 100 бр.). ● **Sulfasalazin EN®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – ентérosолвентни таблетки 500 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Сулфасалазинът е *азосъединение на*

сулфапиридина с 5-аминосалициловата киселина, в което сулфонамидната съставка е 60%. Малка част от приложената доза сулфасалазин (около 10–15%) се резорбира в тънкото черво и в черния дроб се превръща в сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина. Незначителни количества от продукта се откриват във фекалиите и майчиното мляко в непроменен вид. По-голямата част от резорбирания сулфасалазин, както и неговите метаболити, се екскретират с урината. При възрастни с НБФ продуктът има $t_{1/2}$ 6–10 h, а 5-аминосалициловата киселина – от 30 до 90 min. ▲ Над 80% от приетия перорално или ректално сулфасалазин кумулира избирателно в съединителната подепителна тъкан на колона. Тук част от него се разгражда до сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина, които действат локално съответно антибактериално и противовъзпалително. 5-Аминосалициловата киселина потиска простагландиновия биосинтез.

Показания: Улцерозен колит, неспецифични колити, ограничени ентерити. В перорална ентérosолвентна форма сулфасалазин е показан също за продължителна терапия на РА на пациенти, които не са се повлияли от НСПВЛ.

Рискова категория за бременност: В; D – към термина.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Сулфасалазин се приема по време на хранене или непосредствено след него с около 250–300 ml вода. На възрастни в стадия на изостряне на заболяването той се предписва в доза 1 g 3–4 пъти на ден. След това постепенно се преминава към ПД (500 mg 3–4 пъти на ден). Лечението продължава 6–24 мес. Обикновено то се прекратява 3–6 мес. след клинично и ендоскопично потвърдена ремисия. Терапевтичният ефект на сулфасалазин в повечето случаи се проявява още в първите 5–7 дни и се изразява в намаляване на дефекациите, изчезване на примесите от слuz и кръв към фекалните маси, подобряване на общото състояние. При екзацербация на заболяването ДД отново се повишава на 3 или 4 g, МДД сулфасалазин за възрастни е 6 g. При дистален проктит по-добър ефект се постига с ректалното приложение на препарата в доза 1–2 свещички от 500 mg сутрин и вечер. При деца над 2 г. лечението започва с ДД 40 до 60 mg/kg сулфасалазин перорално, разделени в 3–6 еднакви ЕД. ПД сулфасалазин варира от 20 до 30 mg/kg/24 h, разделена в 4 ЕД. Препаратът се приема по време или след хранене с достатъчно количество течности.

Взаимодействия: Сулфасалазин намалява ефектите на желязосъдържащи препарати, фолиева киселина, дигоксин, ПАБК, прокаин*, тетракаин. Той засилва ефектите на орални антикоагуланти, метотрексат и орални АДЛ.

Преупреждения и предпазни мерки: При УБФ се използват същите ЕД сулфасалазин, но при КК от 10 до 30 ml/min те се назначават два пъти в денонощието, а при КК <10 ml/min – само един път. Сулфасалазин се прилага с повишено внимание на пациенти с УЧФ, уринарна обструкция, кръвни заболявания, тежки форми на бронхиална астма, дефицит на Г6ФД. По време на лечението е необходимо да се приема по 1 mg на ден фолиева киселина и периодично да се контролират ПКК, чернодробната и бъбречната функция.

Нежелани реакции: Безапетитие, повръщане, диария (в 33% от случаите), главоболие (33%), замаяност, обратима олигоспермия (33%), фоточувствителност, уртикария/сърбеж (<3%), синдром на Lyell или Stevens–Johnson, нарушения в тиреоидната функция, кристалурия, интерстициален нефрит, остра нефропатия, хематурия, фолиев дефицит, хемолитична анемия (<3%), гранулоцитопения, левкопения, тромбоцитопения, апластична анемия. При предозиране – коремни болки, жълтеница, ацидоза, фебрилитет, хемолитична анемия, хематологична токсичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към сулфонамиди и/или салицилати, СЧ обструкция, порфирия, деца < 2 г.

A07X Други антидиарични средства

A07XA Други антидиарични средства

RACECADOTRIL – INN (АТС код: A07XA04)

● **Hidrasec® 10** (Laboratoires Fournier SAS) – гранули 10 mg за приготвяне на перорална суспензия (оп. 16 бр.) в сашета. ● **Hidrasec® 30** (Laboratoires Fournier SAS) – гранули 30 mg за приготвяне на перорална суспензия (оп. 30 бр.) в сашета. ● **Hidrasec® 100** (Laboratoires Fournier S.A.) – капсули 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **ImoViva®** (Racecadotril) – капсули 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ След р.о. приложение Hidrasec се резорбира бързо. Инхибиращото му действие върху плазмената енкефалиназа се проявява още в първите 30 min. Биологичният полуживот на препарата е 3 h, а продължителността на антидиаричния му ефект – 8 h. ▲ Рацекадотрил не преодолява ХЕБ, поради което действа периферно предимно върху СЧТ, където инхибира енкефалиназата и увеличава локалната концентрация на енкефалини. Енкефалините са ендогенни опиоидни пептиди, които стимулират мю- и делта рецепторите и съответно потискат чревната перисталтика, а също секрецията на вода и електролити, проявявайки бърз антидиаричен ефект.

Показания: ① Като допълнение към пероралното рехидратиране и симптоматичната терапия на остра диария при малки деца. Нивото на рехидратация с р.о. или i.v. рехидратиращ разтвор трябва да се уточни съобразно тежестта на диарията, съпроводящите заболявания и възрастта на детето. ② Симптоматично р.о. лечение на остра диария при възрастни.

Приложение: ① При деца на възраст от 1 до 9 мес. с т.м. до 9 kg Hidrasec се предписва в еднократна доза (ЕД) 10 mg (респ. 6 mg/kg); от 10 до 30 мес. с т.м. от 10 до 13 kg – 20 mg; от 31 мес. до 9 г. с приблизителна т.м. от 13 до 27 kg – по 30 mg; деца над 9 г. с т.м. над 27 kg – по 60 mg. След първата ЕД следват още три ЕД, разпределени по равно в продължение на целия ден. През следващите дни Hidrasec се приема по три ЕД, разпределени през целия ден. Терапията продължава до появата на първото нормално изпражнение, но не по-дълго от 7 дни. Прахът от сашетата се поглъща както е. Той може да бъде добавен към храната или в чаша вода, респ. в бебешкото шише. ② При възрастни лечението започва с 1 капсула от 100 mg (приета независимо от времето) и след това продължава с по 1 капсула в

началото на трите основни хранения. Лечението с препаратите не изключва рехидратация на пациента, ако тя е наложителна. Продължителността на терапията не трябва да продължи по-дълго от 7 дни.

Нежелани реакции: Сънливост, кожни обриви, констипация. **Противопоказания:** Бъбречно или чернодробно увреждане (поради липса на клинични изследвания), свръхчувствителност към препаратите, бременност, кърмене.

A08] ЛЕКАРСТВА ПРОТИВ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Поддържането на наднормена т. м. над 25–30% продължително време е *рисков фактор за развитие на метаболитен синдром, АХ, ЗД, подагра, остеоартроза, хиатусна херния, хиперлипидемия, атеросклероза*. **Индексът на телесна маса (ИТМ)** е отношение между т.м. в kg към ръста в m². Потенциалният **здравен риск** може да бъде оценен на основата на ИТМ (табл. А6), обиколката на талията (табл. А7) и други критерии.

$$\text{ИТМ} = \frac{\text{т. м. (kg)}}{\text{ръст (m}^2\text{)}}$$

Таблица А6. Оценка на здравния риск в зависимост от ИТМ

Телесна маса	ИТМ	Здравен риск
Ниска	< 18,5	умерен до голям
Нормална	18,5–24,9	нормален до малък
Наднормена	25–29,9	леко повишен
	30–34,9	умерен
	35–39,9	голям
	> 40	много голям

Таблица А7. Оценка на здравния риск в зависимост от обиколката на талията

Пол	Повишен риск	Голям риск
Жени	> 80 cm	> 88 cm
Мъже	> 94 cm	> 102 cm

Мъчителният отказ от тютюнопушене е значително по-лесен в сравнение с отслабването при затлъстяване (което в много от случаите е зависимост към храна, респ. към определен вид храна) и поддържането на нормална т. м. Обикновено отказът от тютюнопушене е безплатен, а стремежът към отслабване е скъп, труден и продължителен процес, изискващ ендокринологични и други изследвания, рационален хранителен и активен двигателен режим, лекарства и много силна воля. Затова **съучастието на пациента има първостепенно значение**.

A08A] Антиобезни лекарства (без диетични продукти)

A08AA] Антиобезни лекарства с централно действие

BUPROPION (вж. гл. N06AX)

BUPROPION & NALTREXON – INN (АТС код: A08AA62)

● **Mysimba®** (Oxugen Therapeutics Ireland Ltd) – таблетки със забавено освобождаване (оп. 112 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* В 1 таблетка се съдържат: бупропион 78 mg и налтрексон 7,2 mg. ▲ Точният механизъм на действие на Mysimba е неизяснен. Вероятно двете активни съставки на продукта действат върху хипоталамуса като потискат апетита и засилват енергийните загуби.

Показания: Като допълнение към нискокалорийна диета с повишена физическа активност за контрол на т.м. при възрастни със затлъстяване (ИТМ ≥ 30 kg/m² или наднормено тегло – ИТМ от ≥ 27 kg/m² до 30 kg/m²) при наличие на на едно или повече свързани с теглото съпътстващи заболявания (ЗД, дислипидемия и контролирана АХ).

Приложение: Лечението започва с 1 таблетка на ден сутрин, като дозата постепенно в продължение на 4 седмици се повишава до 2 таблетки 2 пъти на ден. Mysimba се приема по време на хранене. Ако в продължение на 16 седмици пациентът не е намалил началното си тегло поне с 5% лечението се прекратява.

Нежелани реакции: Чести – гадене, повръщане, отслабване на апетита, констипация, замаяване, ксеростомия, главоболие, отпадналост. Редки – нарушения в глюкозния баланс, раздразнителност, халюцинации, нощни кошмари, повишение на артериалното налягане, тахикардия, промени в ЕКГ, зачервяване на лицето, болки в корема или гърдите, елевация на чернодробните ензими, жълтеница, забавяна еякулация, еректилна дисфункция, дехидратация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, неконтролирана АХ, потрепване, анамнеза за гърчове или епилепсия, тумор на ЦНС, биполарно растройство, булимия, анорексична невроза, зависимост към опиоиди или бензодиазепини, комедикация с МАОИ, тежко увреждане на ЧФ или БФ, бременност, кърмене.

A08AB] Препарати против затлъстяване с периферно действие

1. Лекарства

LIRAGLUTIDE – INN (АТС код: A10BX07)

● **Saxenda®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 6 mg/ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1, 3 и 5 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Лираглутид представлява ацетилиран агонист на GLP-1. Неговият антиобезен механизъм е неизяснен.

Показания: Като допълнение към нискокалорийна диета с повишена физическа активност за контрол на т.м. при възрастни с първоначален ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (затлъстяване) или $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до 30 kg/m^2 (наднормено тегло) при наличие на поне едно съпътстващо заболяване – дисгликемия (предиабет, ЗД), АХ, дислипидемия, обструктивна сънна апнея.

Приложение: Началната доза лираглутид е 0.6 mg *подкожно веднъж дневно*. През интервали от 7 дни ДД се повишава с 0.6 mg до достигане на МДД 3 mg. Лечението с лираглутид трябва да се спре, ако при ДД 3 mg след 12 седмично приложение пациентът не е намалил първоначалното си тегло поне с 5%.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, запек, дехидратация, отпадналост; главоболие; хипогликемия.

METFORMIN (вж. гл. A10BA)

ORLISTAT – INN (АТС код: A08AB01)

● **Orlistat Polpharma®** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – капсули по 60 и 120 mg (оп. по 21, 42 и 84 бр.). ● **Xenical®** (F.Hoffmann-La Roche) – капсули 120 mg (оп. по 21 и 42 бр.). ▲ Потиска стомашната и панкреатичната липаза. Предотвратява смилането на около 1/3 от приеманите с храната мазнини. След 6–8-месечно лечение т.м. намалява с около 10%, а с това и рискът от развитие, респ. влошаване на съществуващи ССЗ, метаболитни заболявания (ЗД, нарушена липидна обмяна), заболявания на опорно-двигателния апарат и др. Плазмените нива на общия холестерол, триглицеридите и LDL се понижават. Подобрява се съотношението LDL/HDL. Намалява значително ДД инсулин у пациенти със ЗД. Подобрява се самочувствието, двигателната активност и работоспособността.

Показания: Затлъстяване (в съчетание с балансирана диета с умерена калорийност при всекидневна консумация на пресни зеленчуци и плодове) и умерена ежедневна двигателна активност. Използването на орлистат по време на бременност и кърмене изисква внимателна ендокринологична преценка.

Приложение: Приема се *орално* по време на хранене или до 60 min след това. Назначава се в доза 120 mg 1–3 пъти на ден. Ако консумираната храна съдържа малко мазнини, се пропуска приемането на орлистат.

Нежелани реакции: Орлистат не се резорбира в СЧТ и не предизвиква системни НЛР. Понякога той води до развитие на метеоризъм, мазни на вид фекалии, честа дефекация, императивни позиви за дефекация, намаляване на чревната резорбция на бета-каротин и токоферол. Честотата и изразеността на НЛР се увеличава при консумация на повече мазнини. Затова се препоръчва консумацията на мазнини да е равномерно разпределена през денонощието (а не само в едно хранене). **Противопоказания:** Хроничен malabsorption синдром, свръхчувствителност към орлистат.

OXITRIPTAN (вж. гл. N06AX)

2. Хранителни добавки и медицински изделия

LIBRAMED® (Aboca S.p.A.) – таблетки 725 mg в стъклен флакон (оп. 138 бр.). МИ. Съдържа полизахариден гелобразуващ комплекс (*Policaptil gel retard*) с удължено действие и аромат на портокал, ябълка и лимон. *Policaptil* предизвиква образуване на *набъбващ гел в тънкото черво*, като намалява скоростата и количеството на абсорбираните въглехидрати и контролира хипергликемичните пикове след хранене. Понижава също чревната абсорбция на мазнини. Отслабва постпрандиалната сънливост, намалява чувството за глад и регулира фекалната консистенция. *LibraMed* е подходящ за *лица с наднормено тегло и затлъстяване* – възрастни и деца над 8 г. На възрастни и деца над 12 г. той се прилага по 3 таблетки преди двете основни хранения, а на деца от 8 до 12 г. – по 2 таблетки също преди двете основни хранения. В първите дни от приема е възможно подуване на корема, което отзвучава спонтанно със започване на по-ниска ДД (1 таблетка 2 пъти на ден) и постепенно увеличаване на ДД до постигане на оптимален ефект. *LibraMed* е противопоказан при данни за повишена чувствителност към някоя от съставките.

VITASLIM LINE (Biofar Lab.) – капсули 515 mg (оп. 50 бр.). ХД, съдържаща *конюгирана линолова киселина и тривалентен хром*, които засилват липидния метаболизъм и допринасят за намаляване на т.м. Включеният в състава на продукта *полифенол епигалокатехин*, съдържащ се в *зеления чай*, намалява растежа на адипоцитите, участва в регулирането на продукцията на глюкоза в черния дроб и повишава чувството за ситост. Наличието на *екстракт от растящото по поречието на Амазонка растение Гуарана (Paullinia cupana)*, съдържащо в семената си до 5 пъти повече кофеин в сравнение с кафени зърна със същия размер, стимулира основната обмяна (особено липолизата) и тонизира организма. Продуктът е *произведен по съвременната технология "Iscaps"* за влагане на течни субстанции без термична обработка в твърди желатинови капсули. Vitaslim LINE упорито се рекламира като средство за отслабване при възрастни в ДД 3 x 1 капсула. Пациенти със ССЗ и/или ЗД и наднормена т.м. обаче следва преди всичко да се консултират със своя кардиолог и ендокринолог.

ФЕМИМОДЕЛ ФОРТЕ® (Golashpharma) – капсули (оп. 40 бр.). ХД. Съдържа аминокиселини (таурин, триптофан) фитоекстракти (от полски хвощ, бреза, азиатска центела, джинджифил), манганов сулфат, витамини (В₃, В₆) и селен. Оказва благоприятно влияние върху апетита, обмяната на мазнини и въглехидрати. Препоръчва се в ДД 1–2 капсули, независимо от храненето.

3. Анорексигенни ХПП

CEFAMADAR® (вж . гл. ХПП)

DR. THEISS NOVA FIGURA® (вж. гл. ХПП)

A09 ЛЕКАРСТВА, ПОДОБРЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАНЕТО

A09A Лекарства, подобряващи храносмилането, вкл. ензимни препарати

A09AA Препарати, съдържащи панкреатични ензими

ENZY-MILL® (АТС код: A09AA00) (Botanic) – таблетки (оп. по 15 и 60 бр.), съдържащи: амилаза 86.25 mg (= 7500 U), липаза 20 mg (= 1000 U), протеаза 26.25 mg (= 15000 U), бромелаин 16.07 mg (= 50 000 U), алфа-галактозидаза 15.33 mg (= 200 U), лактаза 12.5 mg (= 1000 U) и целулаза 7.19 mg (= 250 U). ХД, подпомагаща разграждането и усвояването на хранителните вещества. Облекчава и предотвратява симптоми на стомашен дискомфорт и метеоризъм. Препоръчваната дозировка Enzy-Mill за възрастни е 1 до 2 таблетки по време на хранене.

KREON (АТС код: A09AA00)

● **Kreon® 10 000** (Abbott Products GmbH) – стомашно-устойчиви капсули (оп. по 20, 50 и 100 бр.). 1 капсула съдържа 10000 U липаза, 8000 U и амилаза и 600 U протеаза. ● **Kreon® 25 000** (Abbott Products GmbH) – стомашно-устойчиви капсули (оп. по 20, 50 и 100 бр.). 1 капсула съдържа 25000 U липаза, 18 000 U амилаза и 1000 U протеаза. ● **Kreon® 40 000** (Abbott Products GmbH) – стомашно-устойчиви капсули (оп. по 20, 50 и 100 бр.). 1 капсула съдържа 40000 U липаза, 25000 U амилаза и 1600 U протеаза. ▲ След навлизането на препаратите в дванадесетопръстника се активират съдържащите се в тях панкреатични ензими, които улесняват разграждането и усвояването на мазнините, въглехидратите и белтъците.

Показания: Хроничен панкреатит и муковисцидоза; след панкреатектомия, тотална гастректомия и частични стомашни резекции; хронична холестаза.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: По 1–2 капсули по време на хранене. При *предозиране* – гадене, диария, хиперурикемия.

Противопоказания: Свръхчувствителност към препарата, остър панкреатит.

PANCREAS POWDER (АТС код: A09AA02)

● **Enzепi®** (Aptalis Pharma SAS) – стомашно-устойчиви капсули по 5000, 10000, 25000 и 40000 U в бутилки (оп. по 20, 50, 100 и 200 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: Субституираща терапия на екзокринна панкреатична недостатъчност при кистозна фиброза, хроничен панкреатит, панкреатектомия или панкреатичен карцином.

Приложение: Продуктът се приема по време на хранене с вода или плодов сок. По време на терапия е важно пациентите да бъдат адекватно хидратирани. (1) Началната доза за деца до една година е 5 000 липазни U при всяко кърмене (отговарящо на около 120 ml мляко). (2) Началната доза за деца от 1 до 4 г. е 1 000 липазни U/kg т.м. при всяко хранене. (3) Началната доза за деца > 4 г. и за възрастни е 500 липазни U/kg т.м. при всяко хранене. (3) Максималните препоръчвани дози Ензепи за деца и възрастни се изчисляват по една от следните три формули: а) 2500 липазни U/kg т.м. при всяко хранене; б) 10000 липазни U/kg т.м. дневно; в) 4000 липазни U/g консумирана мазина дневно. При ПНВ се използват по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Хиперурикемия, отслабване на апетита, уртикария, сърбеж, оток на устните и езика, замаяност, стоматит, болки в горната част на корема, диспепсия, отпадналост, хипо-/хипергликемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

PANCREATIN (АТС код: A09AA02)

● **Mezym forte® 10 000** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – стомашно-устойчиви филм-таблетки (оп. по 10, 20, 50 и 100 бр.). Една таблетка съдържа 125 mg свински панкреатичен прах със следната активност: 10 000 Ph Eur U липаза, 7500 U амилаза и 375 U протеаза. Показан при метеоризъм, диспепсия, хроничен панкреатит. Приемат се 1–2 таблетки непосредствено преди или по време на хранене. Рядко може да се наблюдават алергични НЛР.

PANZYTRAT (АТС код: A09AA00)

● **Panzytrat® 10 000** (Aptalis Pharma SAS) – стомашно-устойчиви капсули по 10 000 U (оп. по 50 и 100 бр.). В 1 капсула Panzytrat 10 000 има панкреатин от свински произход с ензимна активност 10000 U липаза, 9000 U амилаза и 500 U протеаза. ● **Panzytrat® 25 000** (Aptalis Pharma SAS) – стомашно-устойчиви капсули по 25 000 U (оп. по 20, 50 и 100 бр.). В 1 капсула Panzytra 25 000 има панкреатин с ензимна активност 25 000 U липаза, 225 00 U амилаза и 12 50 U протеаза. ▲ Улеснява разграждането и резорбцията на приетите с храната белтъчини, мазнини и въглехидрати.

Показания: Хроничен панкреатит, муковисцидоза, състояния след панкреатектомия, гастректомия, хронични заболявания на жлъчните пътища, тумор-индуцирана обструкция на панкреасните или жлъчните пътища.

Приложение: Стандартната ДД за възрастни е 150 000 UI липаза, а при пълна панкреатична недостатъчност – 400 000 UI. МДД варира от 15 000 до 20 000 UI/kg т.м. На деца до 1,5 г. Panzytrat® се предписва по 50 000 UI/24 h; над 1,5 г. – по 100 000 UI/24 h. Капсулите се приемат по време на хранене.

Нежелани реакции: Гадене, диария/запек; при *предозиране* – хиперурикемия. **Противопоказания:** Остръ панкреатит, хроничен изострен панкреатит, повишена чувствителност към Panzytrat или към свинско месо.

A10 АНТИДИАБЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

A10A Инсулини и аналози

☞ **Фармакокинетика.** За 24 h β -клетките на панкреаса секретират 2 mg (= 50 UI) инсулин, от който в черния дроб се задържат около 95%. Останалите 5% постъпват в системното кръвообращение. Чернодробната инсулиназа инактивира инсулина бързо и неговият $t_{1/2}$ е 5 min. Наличието на пепсин, трипсин и други протеолитични ензими в СЧТ прави невъзможна чревната резорбция на инсулин поради хидролитичното му разграждане.

☞ **Фармакодинамика.** Инсулиновата секреция зависи от вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} в бета-клетките на лангерхансовите острови на панкреаса. Метаболизмът на глюкозата започва с нейното фосфорилиране при участие на глюкокиназата (хексокиназа, концентрирана изключително в хепатоцитите и бета-клетките). Това предизвиква промени в съотношението ATP/ADP, водещи до блокиране на ATP-зависимите калиеви канали и деполяризация на бета-клетките. Нарушената мембранна проводимост, свързана с блокиране на калиевите канали, на свой ред предизвиква компенсаторен инфлукс на Ca^{2+} в бета-клетките през ПЗКК. Калциевите йони активират фосфолипаза C. Получава се инозитол-3-фосфат, който извлича Ca^{2+} от ендоплазматичния ретикулум и повишава още повече вътреклетъчната му концентрация. Повишената вътреклетъчна концентрация на свободни калциеви йони в бета-клетките действа секретогонно за инсулина. *Основният физиологичен и терапевтичен ефект на инсулина е хипогликемичният.* Инсулинът повишава пермеабилитета на клетъчните мембрани за глюкоза, аминокиселини и йони (особено K^{+}) чрез свързване със специфични тирозин-киназни рецептори. Тези рецептори инкорпорират в техния интрацелуларен домен тирозинкиназата и с тях са свързани биохимични реакции на *фосфорилиране и контрол на клетъчния растеж и диференциация*. В резултат инсулинът увеличава инфлукса на глюкоза по пътя на улеснената дифузия през клетъчните мембрани на скелетните мускули, мастната тъкан, сърдечния мускул, матката.

Не се повлиява трансмембраният транспорт на глюкозата в мозъка, чревната лигавица, епитела на бъбречните каналчета. Благоприятства се използването на глюкозата като енергетичен източник или резерв (под форма на гликоген и мазнини). Образоването на гликоген в хепатоцитите се улеснява от инсулин чрез активиране на глюкокиназата и гликогенсинтазата. Инсулинът инхибира глюкозо-6-фосфатазата и намалява освобождаването на глюкоза от хепатоцитите. Нормализирането на кръвната захар (*референтни стойности на гладно 3.8 – 6.10 mmol/l*) под влияние на хормона води до премахване на глюкозурията, полиурията и полидипсията. Изчезват кетоновите тела. *Глюкозурията* при ЗД е предразполагащ фактор за развитие на *Candida инфекции* особено у жени. При физиологични условия хипогликемизиращият ефект на инсулина се балансира от хипергликемизиращите ефекти на глюкагона, ГКС, катехоламините, GH, панкреасния соматостатин и амилин.

Инсулинът засилва биосинтеза на нуклеинови киселини и белтъци и подпомага растежа на организма (*анаболен ефект*). Той потиска мобилизирането на мазнини от мастните депа и отслабва липолизата. Това е свързано с инактивиране на липазите (чрез стимулиране на тяхното дефосфорилиране) и понижаване вътреклетъчните нива на cAMP посредством инхибиране на аденилатциклазата. Освен това под влияние на инсулина се фосфорилира протеинът липин, който участва в регулацията и диференциацията на адипоцитите и в патогенезата на глюкозния толеранс. Потискането на липолизата понижава плазмените нива на холестерол (*хипохолестеролемичен и атеропротективен ефект*). По тази причина **при инсулинов дефицит**, респ. нелекуван ЗД, се наблюдава хиперлипидемия с *ускорено развитие на атеросклероза, микроангиопатия и макроангиопатия*.

☞ **Класификация.** Човешкият инсулин (получен чрез ДНК рекомбинантна технология при *in vitro* условия) се означава с буквата **H**, а също с представката **Hum-** или наставката **-man**. Различават се инсулинови *препарати с бързо действие* и кратък ефект и *депо-инсулини*. Последните се разделят на препарати със средно продължително действие (интермедиерни инсулини) и препарати с продължително (пролонгирано) действие. *При препаратите с интермедиерно действие е включен протамин или цинк, а при тези с пролонгирано действие – протамин и цинк*, които освобождават инсулин бавно от подкожната тъкан. Съвременните депо-инсулинови препарати са комбинирани, защото в известен процент (вариращ от 10 до 50%) съдържат и краткотрайно действащ инсулин. Така се постига по-добър контрол на хипергликемията. Инсулиновите препарати се съхраняват на тъмно място в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Те не трябва да замръзват. *Картриджите* (контейнери, патрони, пълнители), съдържащи по 100 IU/ml инсулин с обем 3 ml, са предназначени за *индивидуална употреба*. Те се поставят в писалките (инжектори).

☞ **Дозироването** на инсулиновите препарати (а също и на оралните антидиабетични средства) е *строго индивидуално* и по възможност *хронофармакологично*. То се определя по резултатите от кръвноразхарния и уринозахарния профил на болния, а също от инсулино-глюкозния еквивалент, който представлява съотношение между инсулина в единици и намаляването под негово действие на глюкозата в урината в грамове. Инсулино-глюкозният еквивалент е средно 2–3.

Многократното подкожно инжектиране (3–4 пъти на ден) се използва при по-млади, активни пациенти с ИЗЗД (тип 1), проявяващи повече гъвкавост и променливост в начина си на живот. Най-общо в тези случаи е показан инсулинов препарат с кратко действие, инжектиран *15–20 min преди всяко хранене*. Рационално е вечер да се инжектира

определена доза дълго-действащ инсулинов препарат, за да се осигури "фонов ефект" на инсулина през цялото денонощие. Последният метод е известен още като *основен bolus режим* ("basal-bolus" regimen).

Венозната инфузия на краткотрайно действащ инсулин (капково или с инфузионна помпа) е подходяща при хипергликемични кризи, по време на раждане, по време и след хирургична операция, в острата фаза на тежки инфекциозни заболявания, в случаите когато рутинното подкожно инжектиране на инсулин не дава резултат. Влива се краткотрайно действащ инсулин, разреден с 5% глюкоза.

Подкожното инжектиране един път на ден на препарат с пролонгирано действие се използва главно при възрастни пациенти с НИЗЗД (тип 2), при които не са се развили още дълготрайни диабетични усложнения. Оптимален контрол на хипергликемията обикновено се постига, ако депо-препаратът съдържа и краткотрайно действащ инсулин.

Подкожно инжектиране два пъти на ден на препарат с интермедиерно действие се използва при болни с НИЗЗД с относително стабилна двигателна активност и стабилни хранителни навици.

Интраперитонеално инжектиране на инсулин се прилага при пациенти с ХБН, подлагани амбулаторно и периодично на продължителна перитонеална диализа. Инсулин с кратко действие може да бъде прибавен в диализната течност. Това е единственият случай, при който инсулинът постъпва директно в порталното кръвообращение.

☞ **Compliance (съпричастност, съучастие).** Пациентите трябва да бъдат обучени в своевременното и асептично подкожно инжектиране на инсулин, както и в правилното използване и дозиране на препарата с различните писалки (инжектори). *Съпричастността на пациента* включва стриктно спазване на предписания лечебен режим и стил на живот. Подкожно инсулинът се инжектира асептично в продължение най-малко на 6 секунди в следните области: предмишници, бедра, корем, седалище. При всяко инжектиране местата трябва да се сменят. Удобни за приложение са пенжекторите *DiaPen, NovoPen I, II и III, OptiPen, OptiSet, Penfill* и др.

☞ **Гликираният хемоглобин (HbA_{1c})** е лабораторен тест, показващ средното количество глюкоза в кръвта през последните 2–3 мес. Той е важен критерий за това колко добре се контролира ЗД. Стойностите на HbA_{1c} като диагностичен тест са следните: нормални < 5.7%, *предиабет* 5.7–6.4%, ЗД ≥ 6.5%. Стойности на HbA_{1c} ≥ 7% са сигнал за спешна промяна на лечението.

☞ **Бременност.** ДФН от инсулин се увеличават след третия месец на бременността. СУП и други орални хипогликемични средства не могат да контролират адекватно ЗД по време на бременност. Освен това те преминават плацентарно и могат да причинят фетална хипогликемия. *Инсулинът* не преминава трансплацентарно и неговият ефект е значително по-предсказуем, поради което по време на бременност той е лекарство на избор.

☞ **Взаимодействия.** Инсулиновите нужди могат да намалят при комедикация с орални АДЛ, МАО инхибитори, бета-блокери, АСЕ инхибитори, салицилати и алкохол. Инсулиновите нужди се увеличават при комедикация с тиазидни диуретици, ГКС, тиреоидни хормони, бета-адреномиметици, GH. Препаратите октреотид и ланреотид* могат както да намалят, така и да увеличат инсулиновите нужди. Бета-блокерите могат да маскират симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея. Фенитонин инхибира ендогенната инсулинова секреция и може да предизвика хипергликемия при болни от ЗД. Едновременно прилагане на инсулинови препарати с пропранолол изисква понякога да се намали дозата на инсулина, защото бета-блокерът потиска гликогенолизата в скелетната мускулатура. Салидиуретиците могат да предизвикат хипергликемия. Алкохолът нарушава функцията на клетките на Лангерхансовите острови и може да предизвика хипогликемия. Ацетилсалициловата киселина има слаб хипогликемичен ефект.

☞ **Преупреждения и предпазни мерки.** Физическата работа, заболяванията, бременността, хирургичните операции и стресът може да повишат инсулиновите нужди. При използване на инсулиновите препарати при пътувания следва да се отчитат физиологичните промени на организма, свързани с пресичане на времевите пояси. Под влияние на симпатолитични агенти (бета-блокери, клонидин, метилдопа, гуанфацин*, гванетидин*, дебризоквин*, резерпин) симптомите на хипогликемия могат да бъдат силно намалени и дори напълно маскирани, което затруднява лечението на ЗД. Преди пътуване между различни часови зони пациентът трябва да се консултира с лекар, тъй като може да се наложи приложение на инсулин и приемане на храна в различно време. Бързо-действащите инсулини съдържат метакрезол, който може да доведе до появата на алергични реакции. В резултат на хипогликемия способността на пациента за концентрация и реакционното време може да се влошат. Това представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. **шофиране или работа с машини без опора**). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат чести хипогликемии или намален или липсващ усет за предупредителните белези. При такива случаи трябва внимателно да се прецени необходимостта от шофиране.

☞ **Нежелани реакции:** Алергични прояви, преходна пресбиопия. Инсулиновите препарати от животински произход (особено по-старите) водят до образуване на циркулиращи антитела, което може да се изрази в намаляване на инсулиновата активност (респ. развитие на инсулинова резистентност) и локални реакции в мястото на инжектиране (липидистрофия, еритем, оток, мастни тумори). Със сравнително най-ниска алергенност са получените по биотехнологичен път *човешки инсулини*.

При **предозиране на инсулин** се развива хипогликемия, която се проявява със слабост, чувство на глад, изпотяване, световъртеж, кома. Хипогликемична кома се наблюдава по-често при преминаване от животински на хуманен инсулин, който има по-бърз и по-силен ефект. При по-леки случаи това състояние се преодолява с приемане на няколко грама захар, а при хипогликемична кома се прилагат глюкоза (i. v.), адреналин (s.c.), глюкагон.

☞ **Противопоказания:** Хипогликемия, свръхчувствителност към човешки инсулин или към някое от помощните вещества.

A10AB Инсулинови препарати и аналози с бързо действие

INSULIN ASPART – INN (АТС код: A10AB05)

● **Fiasp®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор с концентрация 100 IU/ml във флакони по 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.); инжекционен разтвор 300 IU/3 ml в предварителна напълнена *писалка FlexTouch* плюс 1 до 7 игли *NoviFine*, респ. *NovoFine Plus* или *NovoTwist*; инжекционен разтвор 300 IU/3 ml в патрони (оп. по 5 и 10 бр.). ● **NovoRapid®** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за подкожно инжектиране с концентрация 100 IU/ml във флакони по 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **NovoRapid® Penfill** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за подкожно инжектиране с концентрация 100 IU/ml в пълнители по 3 ml (оп. по 5 и 10 бр.). ● **NovoRapid® FlexPen** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за подкожно инжектиране с концентрация 100 IU/ml в писалки по 3 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **NovoRapid® FlexTouch** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за подкожно инжектиране с концентрация 100 IU/ml в писалки по 3 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). NovoRapid съдържа инсулин аспарт, произведен по рекомбинантна ДНК технология от *Saccharomyces cerevisiae*. При този лекарствен продукт аминокиселината *пролин* в позиция 28 на В-веригата на инсулиновата молекула, е заменена с *аспартам*. ▲ 1IU отговаря на 35 mcg анхидриран човешки инсулин. Хипогликемичният ефект на препаратите се проявява 10–20 min след с.с. инжектиране, а максималният – след 1–3 h и продължава 3–5 h. Поради кинетичните особености на бързо действащите инсулинови аналози е налице вероятност по-рано да се развие хипогликемия след инжектирането им в сравнение с разтворимия човешки инсулин.

Показания: 3Д у възрастни.

Приложение: Поради бързо настъпващия хипогликемичен ефект NovoRapid трябва да се инжектира непосредствено преди хранене, а в някои случаи – непосредствено след него. Дозировката е строго индивидуална. ДФН обикновено са между 0,5 и 1 IU/kg. При съобразено с храненето лечение 50–70% от тези нужди трябва да се осигуряват от NovoRapid®, а останалата част от интермедиерен или дългодействащ инсулинов препарат.

Взаимодействия и НЛР: вж. гл. А10А по-горе.

INSULIN GLULISINE – INN (АТС код: A10AB06)

● **Apidra®** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 10 ml във флакон (оп. по 1, 2, 4, 5 бр.); разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 бр.). ● **Apidra® OptiClik** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 бр.). ● **Apidra® OptiSet** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в предварително напълнени инсулинови писалки (оп. по 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 бр.). ● **Apidra® SoloStar** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в предварително напълнени инсулинови писалки (оп. по 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 бр.). Неразпечатаните лекарствени продукти се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Те не трябва да замръзват. Разпечатаният продукт се съхранява при температура под 25 °C и има срок на годност 28 дни след първата употреба (разпечатване). ▼ Apidra има субкутанна бионаличност 70% и $t_{1/2}$ 42 min. ▲ Представява рекомбинантен инсулинов аналог. Получава се по рекомбинантна ДНК технология от *E. coli*. Има по-бързо начало на действие и по-кратък хипогликемичен ефект в сравнение с обикновения човешки инсулин. Една единица Apidra притежава хипогликемичната активност на 1 IU обикновен човешки инсулин.

Показания: Субституиращо лечение на 3Д у възрастни.

Приложение: Apidra се прилага непосредствено (0–15 min) преди или възможно най-скоро след хранене. Включва се в схеми заедно с интермедиерен или дългодействащ инсулин, респ. базален инсулинов аналог и може да се прилага съвместно с орални АДЛ. Дозировката на продукта се регулира индивидуално. Apidra може да се инжектира подкожно (в коремната стена, бедрото или делтовидната област) или посредством продължителна подкожна инфузия в коремната стена. Местата на инжектиране трябва да се сменят в рамките на една и съща инжекционна област при всяка апликация. Преди употреба на писалката OptiSet трябва да се монтира по асептичен начин нова стерилна игла (одобрена за употреба с OptiSet) и да се извърши проверка за безопасност на разтвора (който следва да е бистър, прозрачен, без видими твърди частици и с подобна на вода консистенция). След сваляне на капачката на инсулиновата писалка, се проверява етикетът върху прозрачния инсулинов резервоар, за да е сигурно, че той съдържа правилния вид инсулин. Селекторът за дозата по никакъв начин не трябва да се върти след изтегляне на инжектиращия бутон. Ако писалката OptiSet се повреди, тя не трябва да се използва. Инжектиращият бутон позволява да се провери реално заредената ЕД: когато бутонът е изтеглен, последната видима широка чертичка (възможно е да се вижда само нейната горна част) показва зареденото количество инсулин. Ако се вижда трудно, писалката може да се наклони. Инсулиновата писалка не трябва да се изпуска или удря, защото инсулиновият пълнител в прозрачния инсулинов резервоар може да се счупи. Ако това се случи, трябва да се използва нова писалка.

Взаимодействия: Хипогликемичната активност на Apidra и склонността към хипогликемия се увеличават при комедикация с орални АДЛ, АСЕ инхибитори, дизопирамид*, фибрати, флуоксетин, МАОИ, пентоксифилин, салицилати, сулфонамиди, антибиотици, бета-блокери. Хипогликемичната активност на Apidra може да отслабне при едновременно приложение с ГКС, даназол*, диазоксид*, глюкагон, изониазид, фенотиазинови невролептици, оланзапин, клозапин, соматропин, адrenomиметици, Т3, Т4, естрогени, прогестини, хормонални контрацептиви, протеазни инхибитори.

Нежелани реакции: Хипогликемия (при предозиране); транзиторно зачервяване, оток и сърбеж в мястото на инжектиране; липодистрофия (рядко); уртикария, диспнея, алергичен дерматит и сърбеж; много рядко – анафилактичен шок. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствения продукт или което и да е от помощните вещества (метакрезол, трометамол, полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина); хипогликемия.

INSULIN HUMAN ACTRAPID (АТС код: A10AB01)

● **Actrapid®** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за инжектиране 40 IU/ml – 10 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.); разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 10 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Actrapid® InnoLet** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Actrapid® Penfill** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Actrapid® FlexPen** (Novo Nordisk A/S) – разтвор за

инжектиране 100 IU/ml – 3 ml във картриджи (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Insuman® Rapid for OptiPen** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 5 бр.). ● **Humulin® R** (Eli Lilly France S.A.S.) – разтвор за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. 5 бр.). ▲ 1 IU отговаря на 35 mcg анхидриран човешки инсулин. Продуктите са произведени чрез рекомбинантна ДНК технология от *Saccharomyces cerevisiae*. Хипогликемичният и антихипергликемичният ефект на лекарствените продукти, съдържащи бързодействащи инсулини, се проявяват 20–30 min след подкожното им инжектиране, достигат максимум след 1,5–3,5 h и продължава 7–8 h.

Показания: Субституираща терапия на *ИЗЗД*, *диабетична кетоацидоза*, *хипергликемична кома* и *прекома*; пациенти със ЗД в случай на интеркурентни инфекции, травми, хирургични интервенции. Кратко действащите инсулини се използват също при шоквата хипогликемична терапия на шизофренията, хепатит, жълтеница, анорексия.

Приложение: Инсулините с бързо действие най-често се инжектират *подкожно 20–30 min преди хранене*, за да съвпадне предизвиканата от тях хипогликемия с алиментарната (постпрандиална) хипергликемия. *Мускулно* те се инжектират при необходимост от достигане на високи плазмени концентрации, а *венозно* се въвеждат само при диабетична (хипергликемична) кома. Дозират се индивидуално, съобразно кръвното захарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента. ДД инсулин се разпределя на 3–4 ЕД. В случай, че се използва четирикратно инжектиране в денонощието на инсулинов препарат с кратко действие се препоръчва *съобразно биоритмите и хранителните навици* разделяне на ДД на 4 части в съотношение 4:3:2:1, като първото инжектиране се прави сутрин. Actrapid® може да бъде използван и в комбинация с дългодействащи инсулини. Дозировката е индивидуална и се определя от ендокринолог. Средната денонощна нужда от инсулин за поддържаща терапия при пациенти с ИЗЗД варира от 0,5 до 1 UI/kg, инжектиран подкожно. При деца в предпубертета обикновено ДД варира от 0,7 до 1 UI/kg. По време на частична ремисия инсулиновите нужди могат да бъдат доста по-ниски, а при инсулинова резистентност (напр. по време на пубертета или при затлъстяване) те са значително по-високи. Началните ДД от бързодействащ инсулин при ИНЗЗД (диабет тип 2) често са по-ниски (обикновено варират от 0,3 до 0,6 UI/kg). Оптимизираният гликемичен контрол при пациентите със ЗД отлага във времето появата и забавя значително развитието на късните усложнения. Затова се препоръчва следене на кръвната захар. В рамките на 20–30 min след всяка инжекция трябва да се приеме храна, съдържаща въглехидрати.

Взаимодействия и НЛР: вж. гл. А10А по-горе.

A10AD Интермедиерни инсулинови препарати и аналози

HUMALOG MIX (АТС код: А10AD04)

● **Humalog® Mix 25** (Eli Lilly France S.A.S.) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml 3 ml в картриджи 3 ml (оп. по 5 бр. плюс 5 пен-инжектора). Продуктът съдържа Insulin Lispro и протаминова суспензия на Insulin Lispro в съотношение 25%/75%. Humalog Mix 25 има бързо начало на действие (около 15 min след s.c. инжектиране), което позволява прилагането му непосредствено преди хранене (0–15 min). Бързото начало на действие и ранния пик на Humalog Mix 25 отговарят на тези на Insulin Lispro. Показан е при пациенти със ЗД, които се нуждаят от инсулин за поддържане на глюкозната хомеостаза. Дозировката на Humalog Mix е индивидуална, съобразно кръвното захарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента.

За *Взаимодействия* и *НЛР*: вж. гл. А10А по-горе.

HUMAN INSULIN (АТС код: А10AD01)

● **Humulin N®** (Lilly France S.A.S.) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml в картриджи 3 ml (оп. 5 бр.). ● **Humulin N®** (Lilly France S.A.S.) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml в картриджи 3 ml за OptiSet (оп. 5 бр.). ● **Insultard®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране, съдържаща 40 IU/ml изофан (NPH) човешки инсулин във флакони от 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Insultard®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране, съдържаща 100 IU/ml изофан инсулин във флакони от 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Insultard InnoLet®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml в картриджи 3 ml (оп. 1 и 5 бр.). ● **Insultard Penfill®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml в картриджи 3 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.).

Инсулиновите препарати се *съхраняват* при температура 2 до 8 °C. Те не трябва да се излагат на топлина и слънчева светлина и не трябва да замръзват. Флаконът (респ. картриджът) в употреба може да престоява на стайна температура (до 25 °C) максимално 6 седмици. ▲ Хипогликемичният ефектът се проявява 2 h след подкожно инжектиране, достига максимум след 6 до 14 h и отзвучава след около 22 h.

Показания: Субституиращо лечение на *НИЗЗД* у *възрастни и компенсирани ИЗЗД* у *млади хора*.

Приложение: *Подкожно* два пъти на ден *20 до 30 min преди хранене*. Дозира се индивидуално, съобразно кръвното захарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента.

За *Взаимодействия* и *НЛР*: вж. гл. А10А по-горе.

HUMULIN M3® (30/70) (АТС код: А10AD01) (Eli Lilly France S.A.) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml в 3 ml картридж (оп. по 5 бр.). Инжекционната суспензия в картридж от 3 ml се използва с писалка, маркирана със знака „CE“. ▲ 1 IU отговаря на 35 mcg анхидриран човешки инсулин. Продуктът е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *Saccharomyces cerevisiae*. Хипогликемичният ефект се проявява около 90 min след инжектиране, достига максимум след 4–12 h и отзвучава след около 22–24 h.

Показания: Субституиращо лечение на *НИЗЗД* у *възрастни и компенсирани ИЗЗД* у *млади хора*.

Приложение: Подкожно два пъти на ден 20–30 min преди хранене. Дозира се индивидуално, съобразно кръвнотехарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента. Инсулиновите суспензии никога не трябва да се прилагат венозно.

Взаимодействия и НЛР: вж. гл. А10А по-горе.

INSULIN ASPART MIX (АТС код: А10АD05)

● **NovoMix® 30 FlexPen®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. 1, 5 и бр.).
● **NovoMix® 30 Penfill®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.).
● **NovoMix® 50 FlexPen®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. 5 бр.).
● **NovoMix® 50 Penfill®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.).
● **NovoMix® 70 FlexPen®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. 5 бр.).
● **NovoMix® 70 Penfill®** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. 1, 5 и 10 бр.).
▲ Една международна единица insulin aspart съответства на 6 pmol, респ. 35 mcg безсолден безводен insulin aspart. Индивидуалните инсулинови нужди обичайно са между 0,5 и 1 U/kg/24 h и могат да бъдат осигурени частично или изцяло от NovoMix®. При подкожно приложение хипогликемичният ефект на NovoMix настъпва 10 до 20 min след инжектиране. Максималният ефект се наблюдава след 1 до 4 h. Продължителността на действие на продукта е до 24 h.

Показания: Възрастни пациенти със ЗД.

Приложение: NovoMix® има по-бързо проявяващ се хипогликемичен ефект в сравнение с бифазния човешки инсулин и по принцип трябва да се инжектира подкожно непосредствено преди хранене. Индивидуалните инсулинови денонощни нужди са между 0,5 и 1 U/kg. Те могат да бъдат осигурени частично или изцяло от NovoMix. Дозира се индивидуално, съобразно кръвнотехарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента. Инсулиновите суспензии никога не трябва да се прилагат венозно. Не са провеждани проучвания с NovoMix при пациенти под 18 г.

Взаимодействия и НЛР: вж. гл. А10А по-горе.

INSULIN DEGLUDEC & INSULIN ASPART (АТС код: А10АD06)

● **Risodex®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 IU/3 ml в картриджи с пен-инжектори (оп. по 5 и 10 бр.). *Този продукт е обект на допълнително наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. Картриджът може да се съхранява в инжектора (писалката) при стайна температура до 30 °C в продължение на 28 дни. Всеки ml Risodex съдържа инсулин деглудек (дълго-действащ) и инсулин аспарт (бързо-действащ) в съотношение 70:30. Продуктът е показан при възрастни пациенти със ЗД тип 1 или 2. Инжектира се подкожно, като ДД се определя от ендокринолог.

MIXTARD (АТС код: А10АD01)

● **Mixtard® 30** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 40 IU/ml – 10 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Mixtard® 30** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 10 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Mixtard® 30 InnoLet** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Mixtard® 30 Flex Pen** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Mixtard® 30 Penfill** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Mixtard® 40 Penfill** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Mixtard® 50 Penfill** (Novo Nordisk A/S) – суспензия за инжектиране 100 IU/ml – 3 ml в картриджи (оп. по 1, 5 и 10 бр.). Препаратите съдържат разтворим човешки инсулин и изофан (NPH) човешки инсулин в съотношение съответно 30/70, 40/60 и 50/50.

Фармакодинамика: Mixtard действа хипогликемично и антихипергликемично. Ефектът им се проявява около 1 h след тяхното подкожно инжектиране, достига максимум след 2 до 6 h и отзвучава след около 20 h.

Показания: Субституиращо лечение на НИЗЗД у възрастни и компенсирани ИЗЗД у млади хора.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Подкожно два пъти на ден 20 до 30 min преди хранене. Дозира се индивидуално, съобразно кръвнотехарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента. Инсулиновите суспензии никога не трябва да се прилагат венозно.

Взаимодействия, предпазни мерки и НЛР: вж. гл. А10А по-горе.

A10AE Инсулинови препарати и аналози с продължително действие (пролонгирани инсулини)

INSULIN DEGLUDEC – INN (АТС код: А10АЕ06)

● **Tresiba®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 IU/3 ml в картриджи с пен-инжектори (оп. по 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. Картриджът може да се съхранява в инжектора (писалката) при стайна температура до 30 °C в продължение на 8 седмици. Представява базаллен инсулин с пролонгирано действие. Показан е при деца над 1 г. и възрастни със ЗД. Инжектира се подкожно един път на ден по едно и също време, като дозировката се определя от ендокринолог.

INSULIN DEGLUDEC & LIRAGLUTIDE (АТС код: А10АЕ56)

● **Xulotophy®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 IU/3 ml в картриджи с пен-инжектори (оп. по 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2

до 8 °C. Не трябва да замръзва. Картриджът може да се съхранява в инжектора (писалката) при стайна температура до 30 °C в продължение на 28 дни. Всеки ml Xulоторфу съдържа: инсулин деглудек (дълго-действащ инсулин) – 100 IU и лираглутид (аналог на GLP-1) – 3.6 mg. Продуктът е показан при възрастни пациенти със *3Д тун 2*. Инжектира се *подкожно един път на ден*, като *ДД* се определя от ендокринолог.

INSULIN DETEMIR – INN (ATC код: A10AE05)

● **Levemir® Penfill** (NovoNordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка Penfill (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Levemir® FlexPen** (NovoNordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка FlexPen (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Levemir® InnoLet** (NovoNordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Levemir® FlexTouch** (NovoNordisk A/S) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1 и 5 бр.). Продуктите се съхраняват при температура от 2 до 8 °C. Те не трябва да замръзват. ▼ МПК се достига 6–8 h след подкожно инжектиране на Levemir. При двукратно (през 12 h) инжектиране C_{ss} се достига след 2–3 дози. Различията в абсорбцията на Levemir между отделните индивиди са по-малки в сравнение с други базални инсулинови препарати. Няма значими различия във фармакокинетичните особености на Levemir в двата пола. Абсолютната субкутанна бионаличност на Levemir е около 60%. Levemir има малък Vd (100 ml/kg), което показва, че голяма фракция от него циркулира в кръвта. Разграждането на Levemir е еднакво с това на човешкия инсулин. Всички метаболити са неактивни. Биологичният полуживот на Levemir в зависимост от дозата е от 5 до 7 h. Няма значими различия в кинетиката на препарата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане и здрави лица. ▲ Levemir е *базален инсулинов препарат*, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomycetes cerevisiae*. Продължителността на действие на Levemir е до 24 h в зависимост от дозата, което осигурява възможност за 1 или 2 подкожни апликации на ден. При дози от 0,2 до 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3–4 h до около 14 h след инжектиране. Клиничните изследвания при пациенти с ИЗЗД показват, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с НРН инсулин, при по-малък риск от проява на нощна хипогликемия. За разлика от другите инсулини, интензивната терапия с Levemir не се свързва с нежелано повишаване на т.м.

Показания: ЗД при възрастни, подрастващи и деца над 1 г.

Приложение: Levemir се дозира индивидуално, съобразно кръвозахарния и уринозахарния профил и начина на живот на пациента. Инжектира се подкожно. ДД се прилага в една или две апликации (1 UI Levemir отговаря на 1 UI човешки инсулин). Levemir Penfill се инжектира с инсулиновите устройства (инжектори) на Novo Nordisk и игли NovoFine.

Взаимодействия: Инсулиновите нужди могат да намалят при комедикация с орални АДЛ, MAO инхибитори, бета-блокери, ACE инхибитори, салицилати и алкохол. Инсулиновите нужди се увеличават при комедикация с тиазидни диуретици, ГКС, тиреоидни хормони, бета-адреномиметици, растежен хормон. Препаратите оксеротид и ланреотид могат както да намалят, така и да увеличат инсулиновите нужди. Бета-блокерите могат да маскират симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея. Алкохолът може да усилва и удължи хипогликемизиращото действие на инсулина.

Нежеланите реакции: *Хипогликемия*. Тежка хипогликемия, дефинирана като необходимост от намеса на друго лице, възниква при около 6% от пациентите. При 2% от случаите са възможни локални НЛР: зачервяване, оток и сърбеж в мястото на инжектиране; рядко – липодистрофия или едем. Алергични НЛР (уртикария, обрив), смущения в рефракцията и периферна невропатия се срещат също рядко. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Levemir или към някое от помощните вещества (фенол, метакрезол, цинков ацетат, двунариев фосфат, натриев хидроксид).

INSULIN GLARGINE – INN (ATC код: A10AE04)

● **Abasaglar®** (Eli Lilly Regional Operations GmbH) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в картриджи (оп. по 1, 2, 5 и 10 бр.); инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1, 2, 5 и 10 бр.). ● **Lantus® for OptiPen** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в картриджи (оп. 5 бр.). ● **Lantus® for OptiSet** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка (оп. 5 бр.). ● **Lantus® for SoloStar** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор 300 UI/3 ml в предварително напълнена писалка (оп. 5 бр.). ● **Lusduna®** (MSD Ltd) – инжекционен разтвор 100 IU/3 ml в предварително напълнена писалка *Nexiue* (оп. по 1, 5 и 10 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. В случай, че не е възможно да бъде съхраняван при тези условия, Lantus запазва годността си в продължение на 28 дни, ако не се излага на пряка слънчева светлина и на стайна температура по-висока от 30 °C. След *поставяне на картриджа в инжектора OptiPen* той не трябва да се съхранява в хладилник и е годен за употреба в продължение на 28 дни. Получава се по рекомбинантна ДНК технология. Продуцира се от *непатогенни лабораторни щамове Escherichia coli*. Insulin glargine се различава от човешкия инсулин по това, че аминокиселината аспартат в позиция A21 е заместена с глицин и две молекули аргинин са прибавени към C-терминала на B-веригата. Химически той представлява 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg30^Bb-L-Arg-човешки инсулин. Има м.м. 6063 Da. Отпуска се под форма на безцветен стерилен воден разтвор с концентрация 100 UI/ml (= 3,6378 mg/ml) и pH около 4. Освен 100 UI insulin glargine всеки ml Lantus съдържа още 30 mcg zinc, 2.7 mg m-cresol, 20 mg glycerol 85% и вода за инжекции. ▲ Insulin glargine [rDNA origin] е *рекомбинантен аналог на човешкия инсулин*. Инсулинът и неговите аналози понижават нивото на глюкозата в кръвта чрез стимулиране на нейното усвояване в периферията (особено в скелетните мускули и мастната тъкан) и инхибиране на продукцията ѝ в черния дроб. Инсулинът потиска липолизата в адипоцитите; инхибира протеолизата и повишава протеиновия биосинтеза Insulin glargine се отличава с ниска водноразтворимост при неутрално pH и с пълна водноразтворимост при pH 4. След *подкожно инжектиране* на Lantus киселият изходен разтвор се неутрализира с образуване на микропреципитати, от които регулярно малки количества insulin glargine се освобождават бавно, поддържащи относително постоянни плазмени концентрации без пикове в продължение на 24 h. Това позволява ДД Lantus да се прилага еднократно.

Показания: ЗД при възрастни, подрастващи и деца ≥ 2 г.

Приложение: Insulin glargine се инжектира *подкожно* при спазване на асептиката в областта на корема, бедрата или делтовидната област. За разтвора във флаконите се използват спринцовки с маркировка 100 UI/ml за еднократна употреба, а за този в картриджите – инжектори OptiPen. ДД се прилага *един път на ден вечер преди лягане в едно и също време*. Не е необходимо разтворът във флакона да се разклаща непосредствено преди употреба, но ако не е бистър и прозрачен или съдържа малки частички (кристалчета), той е негоден за приложение и трябва да се изхвърли. Препаратът се дозира строго индивидуално и ДД се определя от ендокринолог. При ПНВ с УБФ е възможно да се използва по-малка ДД.

Системни НЛР: В редки случаи са наблюдавани кожни обриви и анафилактичен шок (изискващ незабавна специализирана намеса), а при предозиране – хипогликемия (внезапна студена пот, раздразнителност, гадене, силна отпадналост, замаяност, замъглено виждане, главоболие, обърканост). **Локални НЛР:** В местата на инжектиране – липоатрофия, задебеляване на кожата (липохипертрофия), зачервяване, оток, сърбеж. Локалните реакции обикновено отзвучават за няколко дни или седмици. Не са получени експериментални данни за канцерогенност и тератогенност на препаратите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Insulin glargine или неговите компоненти, диабетича кетоацидоза, i.v. инжектиране, бременност, кърмене.

A10B Антидиабетични лекарства, без инсулини

☞ СУП и другите орални хипогликемични средства не могат да контролират адекватно ЗД по време на бременност. Освен това те преминават плацентарно и могат да причинят хипогликемия при новородени. Инсулинът не преминава трансплацентарно и неговият ефект е значително по-предсказуем, поради което по време на бременност той е лекарство на избор при пациентки със ЗД.

A10BA Бигваниди

METFORMIN – INN (АТС код: A10BA02)

● **Glucophage®** (Merck Sante SAS) – филм-таблетки по 500 mg (оп. 100 бр.), 850 mg (оп. 100 бр.) и 1000 mg (оп. по 20, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Meglucan®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 850 mg (оп. по 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 и 180 бр.). ● **Metfocon®** (Фармаконс АД) – филм-таблетки по 500, 850 mg и 1000 mg (оп. по 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56 и 70 бр.). ● **Metfodiab®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 500 mg (оп. по 30, 50, 84, 90, 100, 120 и 250 бр.), 850 mg (оп. по 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 и 250 бр.) и 1000 mg (оп. по 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 250 и 400 бр.). ● **Metfogamma®** (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – филм-таблетки по 500 mg (оп. по 30 и 120 бр.), 850 mg (оп. по 30, 60, 90 и 120 бр.) и 1000 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Metformin Generics®** (Generics Ltd) – филмирани таблетки по 500, 850 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Metformin Hexal®** (Hexal AG) – филмирани таблетки по 850 mg (оп. по 30 и 120 бр.). ● **Metformin Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки 850 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Metformin Tchaikapharma®** (Чайкафарма) – филмирани таблетки 850 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Metformin TevaMet®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 500, 850 и 1000 mg (оп. по 28, 30, 60 и 90 бр.). ● **Neoformin®** (Нео Балканика ЕООД) – филм-таблетки по 500 и 850 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Normaglyc®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филм-таблетки по 500 и 850 mg (оп. по 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 и 400 бр.); филм-таблетки 1000 mg (оп. по 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 200, 300 и 400 бр.). ● **Siofor®** (Berlin-Chemie Menarini Group) – филм-таблетки по 850 и 1000 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Sophamet®** (Софарма АД) – филм-таблетки по 500 mg (оп. 50 бр.), 850 mg (оп. 30 бр.) и 1000 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ **Метформин не повлиява нивото на кръвната захар у нормални индивиди.** Неговият *антихипергликемичен ефект* е свързан с намаляване чревната резорбция на глюкоза, улесняване навлизането ѝ в тъканите и инхибиране на чернодробната глюконеогенеза. Той притежава и *анорексигенен ефект*. Има данни, според които метформин *намалява риска от развитие на рак*. Очаква се провеждането на широкомащабни клинични проучвания за изследване на възможните антинеопластични ефекти на метформин.

Показания: ЗД тип 2 при *възрастни пациенти с наднормена т. м. като монотерапия, респ. комбинирана терапия с други орални антидиабетични средства или инсулин; затлъстяване.*

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Обикновено се започва с 500 mg метформин 2 или 3 пъти на ден, по време на хранене или след него. През интервал от 2 седмици ДД може да се повиши постепенно до достигане на нормогликемия. Постепенното повишаване на ДД е необходимо и за преодоляване на НЛР от страна на СЧТ. МДД метформин за възрастни е 3 г.

Взаимодействия: АСЕ инхибиторите могат да понижат нивото на кръвната захар, а ГКС, бета-2-адреномиметиците, салидиуретиците и бримковите диуретици може да предизвикат хипергликемия.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, коремна болка, безапетитие (тези НЛР се наблюдават в началото на терапията); промяна във вкусовите усещания; еритем, сърбеж, уртикария; много рядко – повишаване на серумните нива на чернодробните ензими (обратимо след прекратяване на лечението).

При продължителна многогодишна употреба на метформин може да се развие дефицит на витамин В₁₂, поради влошаване на чревната му абсорбция. В резултат се нарушава миелиновия синтез в гръбначния мозък. Развива се симетрична парестезия на долните крайници, загуба на вибрационно усещане и нарушено равновесие. Поради аксонална дегенерация в ЦНС са възможни още паметови смущения, раздразнителност и дори деменция. Тези НЛР обаче често се приемат за признаци на прогресиращото развитие на ЗД. *Мониторингът на плазмените нива на витамин В₁₂ и евентуално на хомоцистеин* може да отграничи двете причини на описаната невропатия. При установяване на дефицит

на цианокобаламин, той трябва да бъде компенсирал с допълнителното внасяне на витамин В₁₂, най-добре парентерално, за да се попълнят чернодробните запаси (вж. Лазаров, 2017).

Метформин *потиска окислението на глюкозата и засилва анаеробната гликолиза*. В резултат при продължително приложение на метформин във високи дози може да се очаква повишаване на плазмените нива на лактат и пируват и развитие на *лактатна ацидоза*, която често е животозастрашаваща. В медицинската литература на този проблем са посветени много публикации. Придружаващите *рискови заболявания*, при които склонността към лактатна ацидоза е много висока, са: хроничен алкохолизъм, бъбречни заболявания (метформин се екскретира изключително с урината) и чернодробни увреждания, СН, вътресъдово прилагане на йодсъдържащи рентгеноконтрастни средства. Ефективен метод за отстраняване на лактата и на метформин е хемодиализата.

В последните месеци обаче бяха публикувани *оптимистични данни* от метаанализи на клинични изпитвания в САЩ, доказващи че случаите на повишение на плазмените лактатни нива дори при УБФ, предизвикани от метформин, са статистически незначими спрямо плацебо (1.13 ± 0.25 спрямо 1.24 ± 0.31 mmol/l). Това говори че лактатната ацидоза има идиосинкротичен характер. *Осъзнаването на изтъкнатия факт трябва да позволи по-широкото използване на това ценно лекарство*.

Противопоказания: Свръхчувствителност към метформин, влошаване на ЗД (вкл. кетоацидоза!); КК под 60 ml/min, дехидратация; тежки инфекции; шок; вътресъдово прилагане на йодсъдържащи рентгеноконтрастни средства; сърдечна, дихателна или ЧН; алкохолна интоксикация; кърмене.

A10BB Сулфанилурейни препарати (СУП)

GLIBENCLAMIDE – INN (АТС код: A10BB01)

● **Glibenclamid Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 5 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Maninil®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки по 3,5 и 5 mg (оп. по 60 бр.). ▼ Глибенкламид е СУП от II поколение с $t_{1/2}$ 10–16 h и СПП 99%. ▲ Освобождава инсулин от бета-клетките на панкреаса (хипогликемичен ефект). Повишава вътреклетъчната концентрация на Ca²⁺ в бета-клетките и стимулира инсулиновата секреция. Освен това намалява чувствителността на бета-клетките към глюкоза и нейната чернодробна продукция. Има също хиполипидемичен ефект.

Показания: НИЗЗД, резистентен по отношение на други СУП.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва с ниски начални дози глибенкламид (1 до 2,5 mg/24 h), които постепенно се увеличават през интервали от 7 дни в зависимост от стойностите на глюкозурията и хипергликемията. ДД се назначава в 1–2 приема 20–30 min преди хранене. В последния случай сутрин се приема по-голямата доза. МДД глибенкламид е 15 mg.

Взаимодействия: Салицилатите и сулфонамидите изместват СУП от плазмените протеини и потенцират тяхното действие. Бета-блокери (особено неселективните) засилват хипогликемичния им ефект. Ензимните индуктори (карбамазепин, феноитон) отслабват ефекта на СУП, а циметидинът и други ензимни инхибитори го засилват. Препаратът алопуринол и салицилатите забавят бъбречната екскреция на СУП.

Нежелани реакции: Кожни алергични реакции и СЧ нарушения. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, ИЗЗД, кетоацидоза, диабетична прекома или кома, повишена чувствителност към СУП.

GLICLAZIDE – INN (АТС код: A10BB09)

● **Diab®** (Чайкафарма АД) – таблетки 80 mg (оп. 60 бр.). ● **Diab MR®** (Чайкафарма АД) – таблетки с модифицирано действие 30 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Diabrezide®** (L. Monteni) – таблетки 80 mg (оп. 40 бр.). ● **Diabrezidum XL®** (Jelfa S.A.) – таблетки със забавено освобождаване 30 mg (оп. 60 бр.). ● **Diaprel MR®** (Les Laboratoires Servier) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 15, 30 и 60 бр.). ● **Digical®** (Pliva Ljubljana d.o.o.) – таблетки 80 mg (оп. 60 бр.). ● **Digical ER®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 30, 60 и 120 бр.). ● **Gliclazide Lupin®** (Lupin Ltd) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 28, 30, 60 и 120 бр.). ● **Ecozid SR®** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки с изменено освобождаване 30 mg (оп. 60 бр.). ● **Gliacid®** (Софарма АД) – таблетки 80 mg (оп. 60 бр.). ● **Glica MP®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 30 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Gliclada®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване от 30, 60 и 90 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 бр.). ● **Gliclazid®** (Софарма АД) – таблетки 80 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Gliclazide gamma 30 MR®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки с изменено освобождаване 30 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Gliclazide Lupin®** (Lupin Ltd) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 28, 30, 60 и 120 бр.). ● **Gliclazide SR Polpharma®** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – таблетки с изменено освобождаване 30 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Gliclazide Zentiva®** (Zentiva k.s.) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Madras MR®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Mellizide®** (Sandoz d.d.) – таблетки с изменено освобождаване 60 mg (оп. по 10, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Normodiab®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 80 mg (оп. по 10, 30, 60 и 100 бр.). ● **Normodiab MR** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки с изменено освобождаване по 30 и 60 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 56, 60, 90 и 98 бр.). ● **Zodediab MR®** (Alvogen IPCo.S.ar.l.) – таблетки с изменено освобождаване по 30 и 60 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Гликлазид е СУП от II поколение с $t_{1/2}$ 3,4±0,7 h и СПП 98,4%. ▼ Гликлазид стимулира секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса. Повишава чувствителността на периферните тъкани към инсулин. Възстановява физиологичния тип инсулинова секреция без да предизвиква хиперинсулинизъм при минимална честота на хипогликемиите. Притежава *специфична антиоксидантна активност*. Намалява *тромбоцитната адхезия и агрегация и забавя образуването на пристенни тромби*. Нормализира съдовата

пропускливост и възпрепятства развитието на атеросклероза и микроангиотромбози. Подобрява микроциркулацията. Благоприятно повлиява диабетичната ретинопатия.

Показания: Пациенти с НИЗЗД, вкл. с наднормена т.м. и/или с АХ.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновените таблетки се прилагат в доза от 40 mg ($\frac{1}{2}$ таблетка) до 80 mg преди хранене обикновено 2 пъти на ден. При необходимост дозата може да се повиши до 160 mg 2 пъти на ден. Таблетките с удължено (изменено) освобождаване се приемат един път на ден сутрин преди закуска в доза от 30–60 до 120 mg.

Взаимодействия: При едновременно приемане на гликлазид с ГКС (вкл. за външна апликация), диуретици, естрогени или прогестини гликемията се засилва и хипогликемичният ефект на СУП намалява. Обратно, при комедикация с пиразолони, салицилати, фенилбутазон, противомикробни сулфонамиди, теофилин, кофеин, MAOI или бета-блокери, хипогликемичната активност на СУП се засилва.

Нежелани реакции: Еритем, уртикария; рядко – анорексия, гадене, повръщане, диария, епигастралгия; при предозироване – хипогликемия. При хипогликемични реакции с нарушено съзнание бързо венозно се инжектира 10–20% разтвор на глюкоза. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, ИЗЗД, кетоацидоза, диабетична прекома или кома, повишена чувствителност към СУП, комедикация с миконазол.

GLIMEPIRIDE – INN (ATC: A10BB12)

● **Amaryl®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120 и 280 бр.). ● **Fertin®** (Medochemie Ltd) – таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ● **Glempid®** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 1, 2, 3, 4 и 6 mg (оп. по 30 бр.). ● **Glimegamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 2, 3, 4 и 6 mg (оп. по 30, 60, и 120 бр.). ● **Gliper®** (Чайкафарма АД) – таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Limeral®** („Активис“ ЕАД) – таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (по 30 бр.). ● **Medglimid®** (KRKA, d.d) – таблетки по 1, 2, 3, 4 и 6 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Neoglim®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 30 бр.).

Показания: НИЗЗД.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ДД варира от 1 до 4 mg. Тя се приема еднократно сутрин преди закуска. МДД е 8 mg p.o.

Взаимодействия: вж. Glibenclamide.

Нежелани реакции: Преходно нарушение на зрението, хипогликемия, хипогликемична кома, повдигане, епигастралгия, диария; рядко – преходно повишаване на плазмените нива на чернодробните ензими, жълтеница, хепатит, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия, уртикария.

GLIPIZIDE – INN (ATC код: A10BB07)

● **Glucotrol XL** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Minidiab®** (Pfizer EnterprizesSARL) – таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ▲ Глипизидът е СУП от II поколение с добре изразен хипогликемичен ефект, който се проявява след около 30 min. *Glucotrol XL* е лекарствен продукт с удължено освобождаване, предназначен за 1 денонощен прием. Той не увеличава хипогликемичния риск при физическо натоварване дори у пациенти, които са пропуснали закуска, и повишава инсулиновата чувствителност.

Показания: НИЗЗД.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Дозировката се адаптира индивидуално, според тежестта на заболяването. В повечето случаи нормогликемия се постига след приемане на гликлазид в доза 2,5–20 mg на ден. ДД се разделя на 2–3 приема, като се препоръчва препаратът да се приема непосредствено преди хранене. *Glucotrol XL® се приема 1 път на ден в доза от 5 до 20 mg.*

Взаимодействия: При едновременно приемане на гликлазид с ГКС, диуретици, естрогени или прогестини гликемията се засилва и хипогликемичният ефект на СУП намалява. При комедикация с пиразолони, салицилати, фенилбутазон, противомикробни сулфонамиди, теофилин, кофеин, MAOI или бета-блокери, хипогликемичната активност на СУП се засилва.

Нежелани реакции: СЧ смущения и главоболие (отзвучаващи след понижаване на дозата), кожни алергични реакции. **Противопоказания:** ИЗЗД, кетоацидоза, диабетична кома и прекома, бременност, тежки чернодробни и бъбречни увреждания.

A10BD Комбинирани орални антидиабетични лекарства

ALOGLIPTIN & PIOGLITAZONE (ATC код: A10BD09)

● **Inclesync® 12.5 mg/30 mg** (Takeda Pharma A/S) – филмирани таблетки, съдържащи алоглиптин 12.5 mg и пиоглитазон 30 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Inclesync® 12.5 mg/45 mg** (Takeda Pharma A/S) – филмирани таблетки, съдържащи алоглиптин 12.5 mg и пиоглитазон 45 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Inclesync® 25 mg/30 mg** (Takeda Pharma A/S) – филмирани таблетки, съдържащи алоглиптин 25 mg и пиоглитазон 30 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Inclesync® 25 mg/45 mg** (Takeda Pharma A/S) – филмирани таблетки, съдържащи алоглиптин 25 mg и пиоглитазон 45 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). *Разрешени от EMA.* Продуктите са показани при ЗД тип 2. Подбира се таблетка с такова съдържание на алоглиптин и пиоглитазон, което съответства на дозите на препаратите, приемани преди това поотделно и повлияли благоприятно гликемията. За НЛР вж. при съставките на продукта.

CANAGLIFLOZIN & METFORMIN (ATC код: A10BD16)

●**Vokanamet®** (Jansen-Cilag International N.V.) – таблетки, съдържащи метформин и канаглифлозин в следните 4 съотношения: 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg и 150 mg/1000 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Метформин потиска глюкозната продукция в черния дроб, а канаглифлозин инхибира глюкозната реабсорбция в проксималните бъбречни тубули. Vokanamet е показан при ЗД тип 2 при възрастни. Препоръчваната ДД е 1 таблетка 2 пъти на ден, като се започва с таблетките, съдържащи най-ниската доза канаглифлозин (50 mg). За НЛР вж. при съставките на продукта.

DAPAGLIFLOZIN & METFORMIN (ATC код: A10BD15)

●**Ebimect® 5 mg/850 mg** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg дапаглифлозин и 850 mg метформин (оп. по 14, 28, 56 и 60 бр.). ●**Ebimect® 5 mg/1000 mg** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg дапаглифлозин и 1000 mg метформин (оп. по 14, 28, 56 и 60 бр.). ●**Xigduo® 5 mg/850 mg** (Bristol-Myers Aquibb/AstraZeneca EEIG) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg дапаглифлозин и 850 mg метформин (оп. по 14, 28, 56 и 60 бр.). ●**Xigduo® 5 mg/1000 mg** (Bristol-Myers Aquibb/AstraZeneca EEIG) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg дапаглифлозин и 1000 mg метформин (оп. по 14, 28, 56 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Метформин потиска глюкозната продукция в черния дроб, а дапаглифлозин инхибира глюкозната реабсорбция в проксималните бъбречни тубули. Ebimect и Xigduo са показани при ЗД тип 2 при възрастни. Препоръчваната ДД е 1 таблетка 2 пъти на ден, като се започва с таблетките, съдържащи най-ниската доза дапаглифлозин (5 mg). При необходимост дозата се титрира до постигане на добър хипогликемичен контрол. За НЛР вж. при съставките на продукта.

EMPAGLIFLOZIN & LINAGLIPTIN – INN (ATC код: A10BD19)

●**Glyxambi® 10 mg/5 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр.). ●**Glyxambi® 25 mg/5 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 25 mg емпаглифлозин и 5 mg линаглиптин (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Емпаглифлозин инхибира SGLT2, а линаглиптин инхибира DPP-4.

Показания: Възрастни пациенти със ЗД тип 2.

Приложение: Препоръчителната начална доза е 1 таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg един път дневно. Ако пациентът понася тази ДД, но гликемичният контрол е незадоволителен, се преминава на 1 таблетка от 25 mg/5 mg дневно. При КК ≥ 60 ml/min не се налага промяна в ДД.

Взаимодействия: Ако Glyxambi се прилага в комбинация със СУП или инсулин, може да се наложи намаляване на ДД на СУП или инсулина.

Нежелани реакции: Инфекции на пикочните пътища, вагинална монилиаза, вулвовагинит, балантит, хипогликемия, назофарингит, диабетична кетоацидоза, кашлица, сърбеж, обриви, често уриниране, елевация на серуманат липаза и трансаминазите, хиперкреатининемия, повишение на серумните липиди, понижаване скоростта на ГФ, улцерации в устата, панкреатит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към активните съставки или към други инхибитори на SGLT2, лица под 18 г., бременност, кърмене.

EMPAGLIFLOZIN & METFORMIN – INN (ATC код: A10BD20)

●**Synjardy® 5 mg/850 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформин (оп. по 10, 14, 30, 56 и 60 бр.). ●**Synjardy® 5 mg/1000 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg емпаглифлозин и 1000 mg метформин (оп. по 10, 14, 30, 56 и 60 бр.). ●**Synjardy® 12.5 mg/850 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 12.5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформин (оп. по 10, 14, 30, 56 и 60 бр.). ●**Synjardy® 12.5 mg/1000 mg** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 12.5 mg емпаглифлозин и 1000 mg метформин (оп. по 10, 14, 30, 56 и 60 бр.). *Разрешен от EMA.* ▲ Емпаглифлозин блокира натрий/глюкоза ко-транспортния протеин 2 (SGLT2) в проксималните бъбречни тубули, който реабсорбира 90% от филтрираната през гломерулите глюкоза. В резултат се повишава глюкозурията, а плазмените нива на глюкозата се понижават. Метформин намалява чревната резорбция на глюкоза, улеснява навлизането ѝ в тъканите и инхибира на чернодробната глюконеогенеза. Притежава също и *анорексигенен ефект*. Двата продукта потенцират хипогликемичните си ефекти.

Показания: Възрастни със ЗД тип 2, като допълнение към подходяща диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при следните случаи: а) пациенти, при които не е постигнат добър контрол с максимално поносимата доза метформин самостоятелно; б) пациенти, при които не е постигнат добър контрол с метформин в комбинация с други хипогликемични средства, вкл. инсулин; в) пациенти, при които вече са на лечение с комбинация от емпаглифлозин и метформин като две отделни таблетки.

Приложение: Препоръчваната ДД е 1 таблетка 2 пъти на ден, като се започва с таблетките, съдържащи най-ниската доза дапаглифлозин (5 mg). При необходимост дозата се титрира до постигане на добър хипогликемичен контрол.

Противопоказания: Хипогликемия, диабетична кетоацидоза, умерено или тежко УБФ, тежка инфекция, шок, УЧФ, алкохолна интоксикация, хроничен алкохолизъм, повишена чувствителност към компонентите на продукта.

LINAGLIPTIN & METFORMIN (ATC код: A10BD11)

●**Jentaduet® 2.5 mg/850 mg** (Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG – клон България) – обвити таблетки, съдържащи по 2,5 mg linagliptin и 850 mg metformin (оп. по 10, 14, 18, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 и 180 бр.). ●**Jentaduet® 2.5 mg/1000 mg** (Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG – клон България) – обвити таблетки, съдържащи по 2,5 mg linagliptin и 1000 mg metformin (оп. по 10, 14, 18, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 и 180 бр.). *Продуктът е обект на*

допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Линаглиптин е инхибитор на ензима DPP-4. Той предотвратява разграждането на циркулиращия в кръвта GLP-1, който стимулира синтеза и секрецията на инсулин. Метформин потиска глюкозната продукция.

Показания: (1) За лечение на възрастни пациенти със ЗД тип 2, ако наред с диета и физическа активност не е постигнат задоволителен гликемичен контрол с максимално поносима доза метформин, приеман самостоятелно. (2) За лечение на възрастни пациенти със ЗД тип 2 в комбинация със СУП, ако наред с диета и физическа активност не е постигнат задоволителен гликемичен контрол с комбинация от метформин и СУП (преминава се на тройна перорална комбинация – линаглиптин, метформин и СУП). (3) За лечение на възрастни пациенти със ЗД тип 2, ако наред с диета и физическа активност не е постигнат задоволителен гликемичен контрол от монотерапия с инсулин или монотерапия с метформин (преминава се на тройна комбинация – инсулин, линаглиптин и метформин).

Приложение: Продуктът се назначава в два приема на ден по време на хранене. За пациенти, лекувани преди това само с метформин, при които не е бил постигнат добър гликемичен контрол, се препоръчва ДД линаглиптин в Jentaduet да не превишава 5 mg, а тази на метформин – 2000 mg. Прецизната дозировка се определя от ендокринолог.

Нежелани реакции: Диария, гадене, назофарингит, кашлица, отслабване на апетита, повръщане, урикария, обриви, сърбеж, повишаване на плазмените концентрации на амилазата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на Jentaduet, диабетична кетоацидоза, диабетична прекома, КК под 60 ml/min, дехидратация, тежки инфекции, шок, декомпенсирана ХСН, дихателна недостатъчност, пресен миокарден инфаркт, УЧФ, остра алкохолна интоксикация или хроничен алкохолизъм, деца под 18 г.

SAXAGLIPTIN & DAPAGLIFLOZIN (ATC код: A10BD21)

●Qtern® (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg саксаглиптин хидрохлорид и 10 mg дапаглифлозин пропандиол монохидрат (оп. по 14, 28 и 98 бр.). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Двете съставки на Ктерн действат синергично и подобряват гликемичния контрол. Саксаглиптин е селективен инхибитор на DPP-4, а дапаглифлозин е селективен инхибитор на SGLT2.

Показания: ЗД тип 2 при възрастни.

Приложение: При пациенти с НБФ ДД е таблетка на ден в 1 прием.

Нежелани реакции: Инфекции на ГДП, уроинфекции, вулвовагинит, гастроентерит, хипогликемия, главоболие, замаяност, болки в корема, гадене, повръщане, диспепсия, артралгия, мигалгия, умора, хиперкреатининемия, хиперурикемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някои от съставките на продукта.

SITAGLIPTIN & METFORMIN (ATC код: A10BD07)

●Efficib® (MSD) – филмирани таблетки, съдържащи ситаглиптин и метформин съответно 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg (оп. по 14, 28, 56 и 112 бр.). ●Janumet® (MSD) – филмирани таблетки, съдържащи ситаглиптин и метформин съответно 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg (оп. по 14, 28, 56, 112, 168 и 196 бр.). ●Velmetia® (MSD) – филмирани таблетки, съдържащи ситаглиптин и метформин съответно 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg (оп. по 14, 28, 56, 112, 168 и 196 бр.).

Показания: ЗД тип 2 в допълнение към диетата и физическите упражнения при пациенти, при които не е бил постигнат задоволителен гликемичен контрол с МДД метформин самостоятелно.

Приложение: Обичайната начална доза е 50 mg sitagliptin два пъти на ден плюс дозата metformin, която е била вече приемана.

Нежелани реакции: Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества, диабетична кетоацидоза или прекома, КК < 60 ml/min, дехидратация, шок, тежки инфекции, вътресъдово приложение на йодирани препарати, сърдечна или белодробна недостатъчност, чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм, бременност, кърмене.

VILDAGLIPTIN & METFORMIN (ATC код: A10BD08)

●Icandra® 50 mg/850 mg (Novartis Europharma Ltd.) – филмирани таблетки, съдържащи вилдаглиптин 50 mg и метформин 850 mg (оп. по 10, 30, 60, 120, 180 и 360 бр.). ●Icandra® 50 mg/1000 mg (Novartis Europharma Ltd.) – филмирани таблетки, съдържащи вилдаглиптин 50 mg и метформин 1000 mg (оп. по 10, 30, 60, 120, 180 и 360 бр.). ●Zomarist® 50 mg/850 mg (Novartis Europharma Ltd.) – филмирани таблетки, съдържащи вилдаглиптин 50 mg и метформин 850 mg (оп. по 10, 30, 60, 120, 180 и 360 бр.). ●Zomarist® 50 mg/1000 mg (Novartis Europharma Ltd.) – филмирани таблетки, съдържащи вилдаглиптин 50 mg и метформин 1000 mg (оп. по 10, 30, 60, 120, 180 и 360 бр.). Препаратите са разрешени от ЕМА. ▲ Вилдаглиптин стимулира инсулиновата секреция от бета-клетките на островния апарат на панкреаса, а метформин намалява чревната резорбция на глюкоза, улеснява навлизането на глюкоза в тъканите и инхибира чернодробната глюконеогенеза. Освен това метформин има и известен анорексигенен ефект.

Показания: За лечение на ЗД тип 2.

Приложение: Препаратите се прилагат два пъти на ден, съответно по 1 таблетка сутрин и вечер. Лечение може да започне с таблетки от 50 mg/850 mg или 50 mg/1000 mg. Препоръчаната ДД е 100 mg вилдаглиптин и 2000 mg метформин. По-високи ДД не се препоръчват. За НЛР вж. при съставките на продукта.

A10BF Инхибитори на алфа-глюкозидазата

ACARBOSE – INN (ATC код: A10BF01)

●Aroba® ("Чайкафарма" АД) – таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ●Glucobay® (Bayer Pharma AG) – таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ▼ Чревната резорбция на акарбоза е незначителна (2%). По-голямата част от нея се разгражда още в червата.

▲ Акарбозата инхибира чревната алфа-глюкозидаза. Забавя и намалява чревната резорбция на полизахариди (нишесте) и монозахариди (глюкоза). След приемане на акарбоза постпрандиалното ниво на глюкозата в кръвта се понижава и нейните плазмени концентрации остават сравнително стабилни през денонощието. Препаратът не повлиява секрецията и действието на инсулина.

Показания: Пациенти с НИЗЗД, при които диетата и СУП, респ. бигванидите са недостатъчни за контролиране на заболяването.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва с 50 mg/8 h. МЕД е 200 mg, а МДД – 600 mg. Приема се орално *преди хранене*.

Взаимодействия: Акарбозата потенцира действието на инсулина и оралните АДЛ. Антиацидите намаляват нейния ефект.

Нежелани реакции: Флатуленция и диария, свързани с ферментация на нерезорбираните въглехидрати в червата; метеоризъм; рядко – повишаване активността на чернодробните аминотрансферази. **Противопоказания:** Хронични заболявания на червата, протичащи с нарушено храносмилане и резорбция; синдром на Ремхелд; възпалителни заболявания на червата; големи хернии; язвен колит; илеус; УЧФ; бременност или кърмене; деца до 18 г.; повишена чувствителност към акарбоза; комедикация с холестирамин.

A10BG Тиазолидиндиони (глитазони)

☞ Глитазоните *намаляват инсулиновата резистентност*, но могат да предизвикват тежки НЛР: Rosiglitazone* (СС инциденти), Troglitazone* (хепатит). В много страни те не се използват.

PIOGLITAZONE – INN (АТC код: A10BG03)

● **Glidipion**® (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 15 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Lispecip**® (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Piogligamma*** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ● **Pioglitazone Accord**® (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ● **Pioglitazone Actavis**® (Actavis Ireland Ltd) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 28 бр.). *Разрешен от ЕМА.* ● **Pioglitazone KRKA*** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). *Разрешен от ЕМА.* ● **Pioglitazone Sanovel**® (AdilnaSanovel Holding B.V.) – таблетки по 30 и 45 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ● **Pizona**® ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 30 бр.). ● **Pioglitazone Teva**® (Teva B.V.) – таблетки 15 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 84 и 90 бр.). ● **Riodin**® (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.).

Показания: Втора или трета линия на лечение при ЗД тип 2, самостоятелно, а също в комбинация с метформин или СУП.

Приложение: Терапията стартира обикновено с 15 или 30 mg пиоглитазон в един орален прием. МДД е 45 mg.

Нежелани реакции: Задръжка на течности (което би могло да влоши развитието на СН), леко повишен риск от карцином на пикочния мехур, хепатоцелуларна дисфункция с повишение на серумните аминотрансферази, понижение на хемоглобиновите нива с около 4%, хипогликемия, макулен едем с намаление на зрителната острота, повишена честотата на костни фрактури при жени.

A10BH Непреки инкретиномиметици (DPP-4 инхибитори – глиптини)

☞ Към инкретините принадлежат хормоните глюкагоноподобен пептид (GLP-1) и глюкозо-зависим инсулиноотропен полипептид (GIP). Те се секретират от тънкото черво през деня, като нивата им се повишават при хранене. При нормо- или хипергликемия GLP-1 и GIP повишават синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги, включващи cAMP. GLP-1 има по-силен ефект в сравнение с GIP. Освен това той *понижава секрецията на глюкагон, забавя стомашното изпразване и отслабва апетита*. **Основните ефекти на GLP-1 са редуция на постпрандиалното повишение на глюкозата и намаляване на т.м. Циркулиращият в кръвта GLP-1 само за 1–2 min се разгражда от ензима дипептидил пептидаза-4 (DPP-4).**

☞ Инкретиновата функция може да бъде повлияна от преки инкретиномиметици, представляващи аналози-агонисти на GLP-1 (Albiglutide, Exenatide, Liraglutide) и от непреки инкретиномиметици (инхибитори на ензима DPP-4 – Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin и др.). Тези две групи лекарства повишават серумните нива на ендогенния GLP-1.

ALOGLIPTIN – INN (АТC код: A10BH04)

● **Vipidia**® (Takeda Pharma A/S) – филм-таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Алоглиптин е мощен селективен инхибитор на DPP-4, на което се дължи неговата хипогликемична активност.

Показания: ЗД тип 2 при възрастни.

Приложение: Препоръчаната ДД алоглиптин е 25 mg в 1 орален прием. Алоглиптин се прилага в комбинация с метформин, тиазолидинон, СУП или инсулин или в тройна комбинация с метформин и тиазолидинон или инсулин.

Нежелани реакции: Инфекции на ГДП, назофарингит, главоболие, ГЕРБ, екфолиативен дерматит, уртикария, ангиоедем, остър панкреатит, УЧФ. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към алоглиптин, анамнеза за сериозни алергични НЛР.

LINAGLIPTIN – INN (ATC код: A10BH05)

● **Trajenta®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – 5 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Linagliptin е инхибитор на DPP-4.

Показания: ЗД тип 2 като монотерапия; комбинирана терапия със СУП или метформин; комбинирана терапия с инсулин (със или без метформин).

Приложение: Препоръчваната ДД е 1 таблетка.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта.

SITAGLIPTIN – INN (ATC код: A10BH01)

● **Januvia®** (MSD) – филмирани таблетки 100 mg (оп. по 28 бр.). ● **Ristaben®** (MSD) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 84 и 90 бр.). ▲ Представява инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). В резултат се предотвратява разграждането на циркулиращия в кръвта GLP-1 и се засилва синтеза и секрецията на инсулин.

Показания: НИЗЗД, като монотерапия или в комбинация с метформин.

Приложение: Прилага се два пъти на ден – сутрин и вечер в доза 1 или 2 таблетки.

Противопоказания: УБФ или УЧФ.

VILDAGLIPTIN – INN (ATC код: A10BH02)

● **Galvus®** (Novartis Pharma GmbH) – филмирани таблетки 50 mg (оп. 28 бр.). *Разрешен от EMA.*

Показания: ЗД тип 2.

Приложение: Прилага се два пъти на ден – сутрин и вечер в доза 1 или 2 таблетки. МДД е 100 mg. При недостатъчен контрол на гликемията може да се комбинира с метформин.

Противопоказания: УБФ или УЧФ.

A10BX Други антихипергликемични лекарства, без инсулини

ALBIGLUTIDE – INN (ATC код: A10BX13)

● **Eperzan®** (GSK Trading Services) – прах 30 mg и разтворител за инжекционен разтвор, двукамерен патрон в предварително напълнена писалка (оп. 4 бр.); прах 50 mg и разтворител за инжекционен разтвор, двукамерен патрон в предварително напълнена писалка (оп. 4 бр.). Агонист на GLP-1-рецепторите, показан за лечение на ЗД тип 2. Препоръчваната доза е 30 mg един път седмично. Продуктът се инжектира подкожно в областта на корема. МДД е 50 mg един път седмично.

CANAGLIFLOZIN HEMIHYDARTE – INN (ATC код: A10BX11)

● **Invokana®** (Jansen-Cilag International N.V.) – филм-таблетки по 100 и 300 mg (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ▲ Канаглифлозин блокира натрий/глюкоза ко-транспортния протеин 2 (SGLT2), който реабсорбира 90% от филтрираната през гломерулите глюкоза. В резултат се повишава глюкозурията, а плазмените нива на глюкозата се понижават.

Показания: ЗД тип 2.

Приложение: Таблетките се приемат един път на ден, за предпочитане преди първото хранене. Започва се с ДД 100 mg. При необходимост ДД се повишава до 300 mg. МДД при пациенти с умерено УБФ е 100 mg.

Нежелани реакции: Хипогликемия, вулвовагинална кандидоза, уроинфекции, полиурия, дехидратация, често уриниране.

DAPAGLIFLOZIN PROPANIDIOL – INN (ATC код: A10BX09)

● **Edistride®** (AstraZeneca AB) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28, 30 и 98 бр.). ▲ Дапаглифлозин блокира селективно и обратимо натрий/глюкоза ко-транспортния протеин 2 (SGLT2) в проксималните бъбречни тубули, който реабсорбира 90% от филтрираната през гломерулите глюкоза. В резултат се повишава глюкозурията, а плазмените нива на глюкозата се понижават.

Показания: Възрастни пациенти със ЗД тип 2 за подбръване на гликемичния контрол като моно или комбинирана терапия; в комбинация с други АДЛ, вкл. инсулинови препарати, ако те заедно с диета и физическа активност, не осигуряват адекватен гликемичен контрол.

Приложение: Препоръчваната ДД дапаглифлозин е 10 mg в един прием. При УЧФ ДД е 5 mg.

Предупреждения: Хипогликемичните ефекти са по-чести, ако дапаглифлозин се прилага едновременно със СУП или инсулинови препарати.

Нежелани реакции (с честота от 1% до 10%): кандидозна и/или бактериална уро-генитална инфекция, дизурия, полиурия, никтурия, засилена диуреза, гадене, лекарствен или автоимунен хепатит, диафореза, спиналгия, намален обем на циркулиращата кръв, жажда, световъртеж, обрив, дехидратация, артериална хипотония, хипогликемия, дислипидемия, повишен хематокрит, хиперкреатинемия, хиперурикемия, повишени серумни нива на паратхормон. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, диабетична кетоацидоза, ЗД тип 1, терминална ЧН, ХБН с ГФ под 60 ml/min/1.73 m² т.п., комедикация с бримкови диуретици, бременност, кърмене, болни под 18 г. или над 75 г., вродена лактозна непоносимост.

DULAGLUTIDE – INN (ATC код: A10BX14)

● **Trulicity®** (Eli Lilly Nederland B.B.) – инжекционен разтвор по 0.75 mg/0.5 ml и 1.50 mg в писалки и предварително напълнени спринцовки (оп. по 2, 3 и 4 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
▲ Дилаглутид е дълго-действащ агонист на GLP-1 рецептори.

Показания: Възрастни пациенти със ЗД тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като: а) Монотерпия, ако с диета и физическо натоварване и метформинова терапия не се постига добър контрол на гликемията (или съществува непоносимост, респ. противопоказания за използване на метформин); б) Допълнителна терапия в комбинация с други хипогликемици, вкл. инсулин, ако само с тях, диета и физическо натоварване резултатът е незадоволителен.

Приложение: Препоръчаната доза е 0.75 mg един път седмично подкожно (в областта на корема, бедрото или горната част на ръката).

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене, мускулно или венозно инжектиране.

EMPAGLIFLOZIN – INN (АТС код: A10BX12)

● **Jardiance®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – филм-таблетки по 10 и 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Блокира натрий/глюкоза ко-транспортния протеин 2 (SGLT2) в проксималните бъбречни тубули, който реабсорбира 90% от филтрираната през гломерулите глюкоза. В резултат се повишава глюкозурията, а плазмените нива на глюкозата се понижават.

Показания: ЗД тип 2.

Приложение: Таблетките се приемат един път на ден, за предпочитане сутрин преди първото хранене. Започва се с ДД 10 mg. При необходимост ДД се повишава до 25 mg.

Нежелани реакции: Дехидратация (особено при ПНВ), хипогликемия, вулвовагинална кандидоза, кандидоза на кожата около члена, уроинфекции, полиурия, често уриниране.

EXENATIDE – INN (АТС код: A10BX04)

● **Bydureon®** (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) – прах 2 mg във флакон и разтворител 0.65 ml в предварително напълнена спринцовка за приготвяне на инжекционна суспензия с удължен хипогликемичен ефект (оп. по 4 и 12 бр., всеки с по 2 инжекционни игли). *Разрешен от ЕМА.*

Приложение: При пациенти със ЗД тип 2 – по 2 mg подкожно 1 път седмично.

Нежелани реакции: Оток на лицето, езика или гърлото, затруднено преглъщане, уртикария, диспнея; панкреатит, хипогликемия, диария или запек.

LIRAGLUTIDE – INN (АТС код: A10BX07)

● **Victoza®** (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 6 mg/ml. В 3 ml разтвор в предварително напълнена писалка има 30 дози по 0.6 mg, 15 дози по 1.2 mg или 10 дози по 1.8 mg (оп. по 1 бр.). ▲ Лираглутид представлява ацетилиран агонист на GLP-1. Понижава постпрандиалната хипергликемия в продължение на 12 h, защото увеличава инсулиновата секреция, забавя изпразването на стомаха и прандиалната секреция на глюкагон. Намалява HbA_{1c}, ITM_c и систоличното артериално налягане.

Показания: За лечение на възрастни със ЗД тип 2, ако самостоятелният прием на максимално поносимата доза метформин и/или СУП е недостатъчна да контролира гликемията.

Приложение: ДД се определя от ендокринолог. Началната доза Victoza е 0.6 mg подкожно веднъж дневно, за период поне от 7 дни.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, дехидратация; отпадналост; главоболие; хипогликемия; тиреоидни възли, повишено калцитониново ниво; ангиоедем (подуване на лицето, устните, езика), анафилактична реакция, панкреатит.

Противопоказания: Болни под 18 г.; възпалителни чревни заболявания и/или диабетична гастропареза, бременност, кърмене.

LIXISENATIDE – INN (АТС код: A10BX10)

● **Lyxumia®** (Sanofi-Aventis Group) – инжекционен разтвор 3 ml в предварително напълнени писалки със зелен или лилав цвят, съдържащи съответно по 14 ЕД от 10 или 20 mcg (оп. по 1, 2 и 6 бр.). ▲ Представлява агонист на GLP-1 рецепторите.

Показания: За лечение на възрастни със ЗД тип 2, ако самостоятелният прием на максимално поносимата доза метформин и/или СУП е недостатъчна да контролира гликемията.

Приложение: ДД се определя от ендокринолог. Инжектира се подкожно 1 път на ден в рамките преди едно и също хранене. Местата за инжектиране са коремната стена (предната част на талията), горната част на ръката или бедрото. Започва се с ДД от 10 mcg/0.2 ml, която след две седмици се увеличава на 20 mcg.

Нежелани реакции: Преходни по характер гадене, повръщане, диария, главоболие, много рядко – алергични реакции. При използване на ликсизенатид в комбинация със СУП или базален инсулин са възможни хипогликемични НЛР. **Противопоказания:** Пациенти под 18 г.; възпалителни чревни заболявания и/или диабетична гастропареза, бременност, кърмене.

REPAGLINIDE – INN (АТС код: A10BX02)

● **Dibetics®** (Jelfa S.A.) – таблетки по 0.5, 1 и 2 mg (оп. по 90 бр.). ● **Edinimel** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 0.5, 1, 2 и 4 mg (оп. по 15, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Ilgaper®** (Actavis Ltd) – таблетки по 1 и 2 mg (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Indorin®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 0.5, 1, 2 и 4 mg (оп. по 15, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Neoglinid®** ("Тева

Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 0,5, 1 и 2 mg (оп. по 90 бр.). ● **Regligen®** (Mylan S.A.S.) – таблетки по 0,5, 1 и 2 mg (по 30, 90, 100, 120, 200 и 270 бр.). ▲ Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на бета-клетките на панкреаса чрез свързване на рецептори, различни от тези на другите стимулиращи инсулиновата секреция лекарства. Това деполяризира бета-клетките и води до отваряне на калциевите канали. Повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от бета-клетките. Хипогликемичният ефект на репаглинид е бърз, но продължава около 4 h.

Показания: Пациенти с диабет тип 2 (НИЗЗД), при които с диета, намаляване на т.м. и физическа активност, хипергликемията не може да се контролира добре; в комбинация с метформин при пациенти с НИЗЗД, ако приложението на метформин като монотерапия не осигурява удовлетворителен контрол върху кръвната захар.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на кръвната захар, свързано с хранене. Към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента допълнително трябва да бъде мониторирана периодично и от ендокринолог, за да се определи минималната ефективна доза. Определянето на нивата на HbA_{1c} има важно значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.нар. първичен неуспех) и за установяване на отслабването на адекватен понижаващ кръвната захар отговор след началния период на ефективност (т. нар. вторичен неуспех). Препоръчаната начална доза е 0,5 mg. Репаглинид се приема обикновено 15 min преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 min преди това. Около 1 до 2 седмици трябва да преминат между отделните етапи за определяне (титриране) на ДД в зависимост от нивата на кръвната захар. Ако пациентите преминават от други орални хипогликемични лекарства, препоръчаната начална ДД е 1 mg repaglinide. През 1–2 седмици ДД repaglinide може да бъде коригирана. МЕД е 4 mg. МДД е 16 mg. По време на лечение не са необходими закуски между основните хранения.

Взаимодействия: Следните лекарства могат да засилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на репаглинид: гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, други АДЛ, МАО-А, неселективни бета-блокери, АСЕ инхибитори, НСПВЛ (вкл. ацетилсалицилова киселина), октреотид, алкохол, анаболни стероиди. Следните лекарства могат да намалят хипогликемичния ефект на репаглинид: орални хормонални контрацептиви, тиазиди, ГКС, тироидни хормони, адреномиметици. Когато репаглинид се прилага заедно с други лекарства, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

Нежелани реакции: Слабо изразена хипогликемия, преходни зрителни смущения, гадене, диария, преходно повишаване плазмените концентрации на аминотрансферазите. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества, ИЗЗД, С-пептид отрицателен, диабетична кетоацидоза, със или без кома, бременност или кърмене, деца под 12 г., тежки чернодробни нарушения, комедикация с гемфиброзил.

A11 ВИТАМИНИ (СЪС ИЛИ БЕЗ МИНЕРАЛИ)

1. Водноразтворими витамини

ASCORBIC ACID – INN (АТС код: A11GA01)

● **Cetebe®** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – капсули 500 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Citrovit Vitamin C®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 100 mg (оп. по 40 и 80 бр.) и 500 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Citrovit Plus®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg със забавено освобождаване. ● **Citrovit® Plus Zinc®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи 600 mg аскорбинова киселина и 15 mg цинк (оп. 30 бр.). ● **Supravit C®** (Kendy) – ефервесцентни таблетки 550 mg с вкус на лимон (оп. 20 бр.). ● **Upsavit Vitamin C®** (Bristol-Mayers Squibb) – ефервесцентни таблетки 1000 mg (оп. 10 бр.). ● **Vitamin C** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ● **Vitamin C Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 200 mg/2 ml и 500 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 бр.). ● **Vitamin C Vetprom®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 200 mg/2 ml и 500 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). **DCI:** Acidum ascorbinicum. ▲ Аскорбиновата и дехидроаскорбиновата киселина образуват една редокс-система, необходима за процесите на хидроксилране при синтез на колаген, NA, 5-HT, тетрахидрофолиева киселина, кортикостероиди и др. Витамин С участва при разграждането на тирозина и фенилаланина. Той активира ензима аконитаза в цикъла на Кребс. Потиска окислението на адреналин. *Намалява капилярната пропускливост, отслабва ексудативните и алергичните реакции.* Биофлавоноидите потенцират неговия антипермеабилитетен и хемостатичен ефект. Витамин С участва в процесите на кръвосъсирване и регенерация. Увеличава устойчивостта на организма към инфекциозни заболявания и улеснява неговата адаптация към студ. Повлиява благоприятно обмяната на липиди при атеросклероза. Понижава ФДН на организма от тиамин, рибофлавин, ретинол, токоферол. Предотвратява или отстранява симптоми на дефицит на биотин и витамин К. **ФДН витамин С** (според FDA): за бебета <6 мес. – 30 mg; от 6 до 12 мес. – 35 mg; деца от 1 до 3 г. – 45 mg; от 4 до 10 г. – 50 mg; 11 до 14 г. – 50 mg; деца над 14 г. и възрастни – 60 mg; бременни и кърмачки – 100 mg. За установяване на хиповитаминоза С се изследва съдържанието на витамин С в левкоцитите, което нормално е 30 mg%. При **авитаминоза С** се развива скорбут при възрастни и болестта на Muller-Barlow при малките деца. Те се характеризират с петехиални кръвоизливи (дължащи се на повишена капилярна чупливост поради нарушена обмяна на колагена); екхимози (субпериостални и др.), отоци и кръвоизливи от венците, забавен растеж на костите и зъбите при децата, мускулна слабост, задух, депресия.

Показания: Хеморагична диатеза, свързана с повишена капилярна пропускливост, хиповитаминоза и авитаминоза, простудни заболявания (вирусни и други инфекции), алергични и шокови състояния, malabsorption синдром, метхемоглобинемия, трудно заздравяващи рани и фрактури, дерматити; екземи; стоматит, зъбен кариес, бъбречни заболявания, ЗД, рахит (заедно с витамин D); АХ, атеросклероза; ацидифициране на урината.

Рискова категория за бременност: А; С – ако се приема продължително време в ДД, превишаващи ФДН.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Профилактично при възрастни витамин С се приема орално в ДД 50–100 mg. С лечебна цел при възрастни той се прилага орално, мускулно или венозно в ДД 200–600 mg (разделена в 3–4 ЕД), но при грип ДД аскорбинова киселина е висока (1–1,2 g p.o.). Лечебната ДД за деца е 20–50 mg. В редица *фитопродукти*, като напр. *Cynosbati fructus (Fructus Cynosbati)* има малки количества аскорбинова киселина.

Нежелани реакции: При орално приемане на витамин С в ДД >1200 mg може да се наблюдава безпокойство, безсъние, главоболие, хипертензия, глюкозурия, диария (свързана с осмотичното действие на аскорбиновата киселина в чревния лумен). Използването на витамин С във високи дози води до изразходване на допълнително количество енергия, необходима за неговия метаболизъм и екскреция и не се препоръчва. **Противопоказания:** Приемане на витамин С във високи дози по време на бременност; i.v. инжектиране на препарата в ДД >200 mg при данни за повишена съсирваемост на кръвта.

BENFOTHIAMINE – INN (ATC код: A11DA01)

● **Benfogamma®** (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки 50 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.), съдържащи Benfotiamine (S-Benzoylthiamine-orto-monophosphate). ● **Benfotiamine Renantos®** (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки 300 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Milgamma Protec®** (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки 300 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ▼ След орално приложение бенфотиамин се резорбира по-бързо, по-добре и в по-голяма степен в сравнение с тиамин. В организма той се превръща в тиамин (витамин В₁ – вж. по-долу).

Показания: Дефицит на тиамин при недостатъчно и неправилно хранене, парентерално хранене за по-дълъг период от време, нерационална диета, хемодиализа, лоша чревна резорбция; хроничен алкохолизъм (алкохолно-токсична кардиомиопатия, енцефалопатия на Вернике, синдром на Корсаков); повишени ФДН при бременност или кърмене.

Рискова категория за бременност: А; С при предозиране.

Приложение: Профилактично бенфотиамин се предписва по 1 обвита таблетка 1 път дневно, а с лечебна цел – по 1 таблетка 3 пъти дневно. Рядко ДД достига 250 mg.

Нежелани реакции: Понякога уртикария, екзантема. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към тиамин.

CYANOCOBALAMIN (вж. гл. B03BA)

DEXPANTHENOL (вж. гл. D03AX)

FOLIC ACID (вж. гл. B03BB)

RIBOFLAVINE – INN (ATC код: A11HA04)

● **Vitamin B₂ Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▲ След фосфорилиране в организма рибофлавинът влиза в състава на простетичната група на много *окислителни ензими (флавопротеини)* – алдехидоксидаза, ксантинооксидаза, оксидази на L-аминокиселини, сукциндехидрогеназа, ацетил-CoA-дехидрогеназа, глутатионредуктаза, NADH₂- или NADPH₂-дехидрогеназа и др. *Участва във въглехидратната, белтъчната и мастната обмяна.* Има значение за нормалната функция на окото, лигавиците и кожата. Влияе върху растежа на плода и детския организъм. Усвояването на постъпващия с храната рибофлавин способства за наличие на солна киселина в стомаха. При хипоацидитет той може да повиши съдържанието на свободна солна киселина в стомашния сок. Подобрява жлъчкотворната функция на чернодробните клетки.

При **хиповитаминоза и авитаминоза В₂**, се наблюдават рагади на устните ъгли, глосит, стоматит, васкуларизация и помътняване на роговицата, фотофобия, дерматози, понижена активност на глутатионредуктазата в еритроцитите. *Недостигът на рибофлавин при бременни животни води до развитието на фокомелия, подобна на тази, предизвикана от талидомид.*

Показания: Хипо- и авитаминоза В₂; дерматози в детската възраст поради нерационално хранене (предимно с мляко и въглехидрати), хронични ентерити, болест на Крон, улцерозен колит, състояния след СЧ резекции, стеаторея, цъолиакция, спру, смущения в растежа на кърмачета, метхемоглобулинемия у новородени, обширни изгаряния, акомодационни смущения, стоматити, рагади по устните ъгли, продължително парентерално хранене, хронична хемодиализа при пациенти с ХБН.

Рискова категория за бременност: А; С – при предозиране.

Приложение: Орално се приема в ДД 10 mg продължително време. Мускулно се инжектира в доза 5–20 mg на ден в продължение на 10–15 дни.

Взаимодействия: Витамин В₂ не трябва да се комбинира *in vitro* с антибиотици, антипсихотици или анксиолитици.

Нежелани реакции: Във високи дози – промени в устната лигавица (хипергранулит).

PYRIDOXINE – INN (ATC код: A11HA02)

● **Vitamin B₆ Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули по 100 mg/2 ml (оп. по 10 и 50 бр.); филм-таблетки 25 mg (оп. 20 бр.). ▲ Витамин В₆ включва три пиридинови производни: пиридоксин, пиридоксамин и пиридоксал, които в организма се превръщат в *пиридоксал-5-фосфат*, който играе ролята на ко-ензим на аминокиселинните декарбоксилази, аминотрансферазите, някои хидролази, фосфатази и др. Участва в метаболизма на хистамина и някои

аминокиселини (триптофан, метионин, цистеин, глутамин и др.). Способства за нормализиране на липидния обмен. За **хиповитаминоза В₆** са характерни: себореен дерматит, хипохромна анемия, периферни неврити, парестезии, гърчове с промени в ЕЕГ, СЧ колики. Тя може да бъде причинена поради недостатъчно приемане на витамин с храната, нарушена чревна резорбция и при комбинирана терапия с лекарства, представляващи антагонисти на витамин В₆ – изониазид, пенициламин, циклозерин*. В последния случай в организма настъпва реакция между алдехидната група на пиридоксала с аминната, респ. хидразиновата група на посочените по-горе лекарства. Хиповитаминоза В₆ може да се развие в хода на лъчетерапия или при лъчева болест.

Показания: Хиповитаминоза В₆, сидеробластна анемия, агранулоцитоза, hyperemesis gravidarum, кинетози, chorea minor, енцефалити от различен произход, болест на Little, ЛАС, полиомиелит, спастични състояния от централен произход, парестезия и неврити, прогресивна спастична мускулна атрофия, миастения, aspe vulgaris, себорейни дерматити, екземи; терапия с изониазид, циклозерин*, пенициламин; лъчева болест, ЗД (в комбинация с АДЛ), някои форми на хомоцистеинурия.

Рискова категория за бременност: А.

Приложение: Орално се назначава в ДД 50–100 mg, а парентерално (s.c., i.m., i.v.) – в същата доза всеки ден или през ден.

Взаимодействия: Дори в ниски дози витамин В₆ намалява антипаркинсоновия ефект на леводопа. При жени, приемащи хормонални контрацептиви, може да се наруши обмяната на витамин В₆, която клинично се проявява с депресия, изискваща лечение с пиридоксин.

Нежелани реакции: Рядко – алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пиридоксин.

THIAMINE – INN (АТС код: A11DA01)

● **Vitamin B₁ Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 80 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▲ В организма тиаминът се превръща в активна форма – *тиамин-пирофосфат*, който като коензим на пируватдекарбоксилазата и 2-оксиглутаратдехидрогеназата участва в *декарбоксилирането на пиогроздената и алфа-кетоглутаровата киселина*. Тиаминпирофосфатът играе роля също на коензим на транскетолазата. В пентозния цикъл участва в *пренасянето на алдехидни групи*. Във високи дози витамин В₁ има *антихолинестеразно действие*. За **хиповитаминоза В₁** са характерни мускулна слабост, парестезии, парези, брадикардия, депресия, отоци. Тези симптоми са силно изразени при авитаминоза В₁ (бери-бери). При алкохолизъм във връзка с нарушена чревна резорбция може да се развие кардиомиопатия (с дилатация на десния вентрикул), която е резистентна на лечение със СГ. За възстановяване чувствителността на миокарда е необходимо добавяне и на витамин В₁.

Показания: Възпалителни и дегенеративни процеси на периферните нерви – неврити, алкохолни и постинфекциозни полиневрити, радикулити, енцефалопатия на Wernicke, травматични увреждания на ЦНС, вегетативни неврози, СС, миастения, екземи, псориазис, бери-бери.

Рискова категория за бременност: А; С – при предозиране.

Приложение: Орално с профилактична цел се приема в ДД 5–10 mg, а с лечебна цел – 10–100 mg. При бери-бери се използват високи орални ДД – 100 до 300 mg в продължение на 7–14 дни. *Мускулно* тиаминът се назначава в ДД 30–100 mg.

Нежелани реакции. При бързо венозно инжектиране на тиамин във високи дози може да се наблюдава *циркулаторен колапс с анафилактични прояви*. Това до голяма степен е свързано с неговата антихолинестеразна активност, поради което този начин на въвеждане не се препоръчва. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

2. Мастноразтворими витамини

ALFACALCIDOL – INN (АТС код: A11CC03)

● **Alfacalcidol Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – капсули 1 mcg (оп. по 20, 30, 50, 60 90 и 100 бр.). ● **Alpha D₃®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 0.25, 0.5 и 1 mcg (оп. по 10, 50 и 100 бр.). ▲ Алфакалцидол представлява 1-алфа-хидроксихолекалциферол. В черния дроб той много бързо се превръща в активния метаболит на витамин D – *калцитриол* (1,25-дихидроксихолекалциферол). Последният води до увеличаване чревната абсорбция на калций и фосфати, увеличава костната минерализация, понижава плазмените нива на паратхормон и инхибира костната абсорбция.

Показания: Постменопаузална остеопороза; остеопороза, свързана с продължителна терапия с ГКС; остеомалация поради слаба резорбция (малабсорбция или синдром след стомашна резекция); пациенти с хипопаратиреоидизъм или хипофасфатемичен (витамин D резистентен) рахит, ако плазмените калциеви нива са ниски (под 2,2 mmol/l); бъбречна остео дистрофия с намалена калциева абсорбция и плазмени нива на калций под 2,2 mmol/l; в ранните стадии след бъбречна трансплантация.

Приложение: Началната ДД за възрастни и деца с т.м. > 20 kg е 1 mcg алфакалцидол. ДД за деца < 20 kg е 0.05 mcg/kg. Терапията е продължителна. С подобряване състоянието на болния ДД трябва да се понижава. На болни с по-тежко костно увреждане се назначават по-високи ДД (до 3 mcg). При пациенти с хипопаратиреоидизъм ДД е по-ниска. ДД алфакалцидол се разделя на два еднакви приема, сутрин и вечер.

Нежелани реакции: Хиперкалциемия със симптоми на умора, СЧ дискомфорт, сърбеж, жажда. Много рядко се наблюдава атипично калцифициране в роговицата и кръвоносните съдове. При болни с нефролитиаза или саркоидоза рискът от НЛР е повишен. В редки случаи фъстъченото масло (едно от помощните вещества на лекарствения продукт) може да предизвика тежки алергични реакции. По време на бременността трябва да се избягва предозиране на витамин D и неговите деривати, защото повтарящата се хиперкалциемия може да предизвика суправалвуларна аортна стеноза,

ретинопатия, психическо и умствено забавяне в развитието на новороденото. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към витамин D, някое от помощните вещества (фъстъчено или соево масло); плазмени калциеви концентрации > 2,6 mmol/l, плазмени нива на калциевофосфатни продукти > 3,7 mmol/l; алкалоза с pH на венозната кръв над 7,44 (напр. при млечно-алкален синдром на Burnett); хиперкалциемия; хипермагнезиемия.

CALCITRIOL – INN (АТС код: A11CC04)

● **Osteo D®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – меки желатинови капсули по 0.25 и 0.5 mcg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Rocaltrol®** (Рош България ЕООД) – меки капсули 0.25 mcg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Калцитриолът има бърза СЧ резорбция, $t_{1/2}$ от 3 до 6 h; t_{max} от ЕД 0,5 mcg – се постига след 4–6 h, а C_{ss} при ежедневен прием – след 7 дни. Излъчва се предимно с жлъчката. Калцитриолът преминава диаплацентарно. ▲ Калцитриол е активната форма на витамин D₃ – 1 α , 25-дихидроксихолекалциферол. В ДД 0.25 mcg той стимулира чревната резорбция на калций и фосфор и повишава бъбречната им реабсорбция. Нормализира минерализацията на костите. Във високи ДД (≥ 2 mcg) стимулира активността на остеобластите, което води до увеличаване плътността на костите.

Показания: Постменопаузална остеопороза; остеодистрофия при ХБН; витамин D-зависим рахит; идиопатичен и постоперативен хипопаратиреоидизъм; псевдохипопаратиреоидизъм; хипофосфатемичен витамин D-резистентен рахит.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При *постменопаузална остеопороза* калцитриол се назначава орално в доза 0.25 mcg 2 пъти дневно. Плазмените нива на калция и креатинина се изследват след 4 седмици, после – на 3-ия и 6-ия мес. от началото на лечението, а след това – през 6 мес. **(2)** При *бъбречна остеодистрофия* на възрастни лечението започва с 0.25 mcg 1 път дневно. Ако след 2 до 4 седмици не настъпи подобрение, ДД калцитриол се увеличава с 0.25 mcg през интервал от 2 до 4 седмици. В повечето случаи терапевтичен ефект се наблюдава от ДД 0.5–1 mcg. При пациенти с хипокалциемия се препоръчва прилагане на препарата по 0.25 mcg/48 h. **(3)** При *хипопаратиреоидизъм* на възрастни калцитриол се прилага перорално в начална доза 0.25 mcg 1 път дневно. Ако след 2–4 седмици не се наблюдава подобрение, ДД се увеличава с 0.25 mcg през интервал от 2 до 4 седмици. ПД в този случай варира от 0.25 mcg до 2.5 mcg/24 h. При *витамин D-зависим рахит* началната ДД калцитриол е 0.25 mcg. Ако след 2–4 седмици не настъпи подобрение, ДД се увеличава с 0.25 mcg през интервал от 2 до 4 седмици. ПД е 1 mcg/24 h.

Взаимодействия: При комедикация с тиазидни салуретици се повишава рискът от развитие на хиперкалциемия, а със СГ нараства аритмогенният риск. Холестирамин* и коlestипол* намаляват СЧ резорбция на калцитриол. Ензимните индуктори фенобарбитал и фенитоин ускоряват метаболизма на калцитриол и понижават плазмените му нива. На хемодиализирани пациенти, които приемат калцитриол не се прилагат антиациди, съдържащи магнезий. Ефективността на лечението с калцитриол зависи от адекватния денонощен прием на калций. При едновременно развитие на хиперкалциемия и хиперфосфатемия може да се наблюдава калциноза на меките тъкани, която се диагностицира рентгенологично.

Нежелани реакции: Хиперкалциемия (при остро развитие на хиперкалциемия – главоболие, анорексия, запек, повръщане, а при хронична хиперкалциемия – нарушена чувствителност, фебрилитет, полидипсия, полиурия, дехидратация, апатия, забавяне на растежа, уроинфекции).

Противопоказания: Хиперкалциемия; повишена чувствителност към калцитриол.

COLECALCIFEROL – INN (АТС код: A11CC05)

● **Deavit Neo®** (Vitamin D₃) (Софарма АД) – перорален маслен разтвор с концентрация 20 000 IU/ml във флакони по 10 ml с капкомер (оп. по 1 бр.). 1 ml от разтвора (40 k) съдържа 0.5 mg cholecalciferol (1 k съдържа $\approx$ 500 IU). ● **Oleovit D3®** (Фрезениус Каби България ЕООД) – перорален маслен разтвор с концентрация 14 400 IU/ml в бутилки по 15 ml с капкомер (оп. 1 бр.). Една капка съдържа 400 IU витамин D₃ (= 10 mcg). В 1 ml има 36 k. ● **Vigantol oil®** (Vitamin D₃) (Merck KGaA) – перорален маслен разтвор с концентрация 20 000 IU/ml във флакони по 10 ml с капкомер (оп. по 1 бр.). 1 ml от разтвора (40 k) съдържа 0.5 mg cholecalciferol (1 k съдържа $\approx$ 500 IU). По биологично действие ерго- и холекалциферолът са близки. *Витамин D₂* (ергокалциферол) се получава от растителен ергостерол при облъчване с ултравиолетова светлина. Богато на ергостерол е моравото рогче (*Secale comutum*). *Витамин D₃* (колекалциферол, холекалциферол) се получава в кожата от 7-дехидрохолестерола при облъчване с UVB с дължина на вълната 290 до 320 nm. Холекалциферолът се съдържа в големи количества в рибеното масло.

ФДН от колекалциферол за възрастен човек са 600 IU; за деца до 1 г. – 400 IU; деца от 2 до 18 г. – 600 IU. Активността на ергокалциферола и холекалциферола се изразява в IU. Една IU vitamin D е равна на биологичната активност на 25 ng ergocalciferol или cholecalciferol. ▼ Калциферолите се резорбират в тънкото черво в присъствие на жлъчни киселини. В кръвта те се транспортират в свързана с протеините форма. В черния дроб холекалциферолът се хидроксилера в позиция 25, а в бъбречните каналчета в позиция 1 α . Така се синтезира *активната форма на витамин D₃* (калцитриол). При *уремия* поради недостатъчно образуване на калцитриол в бъбреците се нарушава чревната резорбция на Ca²⁺. Калциферолите се депонират в костите, черния дроб, лигавицата на тънкото черво и други тъкани. Елиминират се в непроменен вид и под форма на метаболити с фекалиите и в по-малка степен с урината. ▲ Витамин D участва в обмяната на калциевите йони, фосфатните йони и лимонената киселина. Той играе важна роля в биосинтеза на специфичен белтък, необходим за чревната резорбция в СЧТ на калция и фосфора, за реабсорбцията на фосфати в бъбречните тубули и транспорта и отлагането на калциеви йони в матрикса на зъбите и костите. *Хиповитаминоза D* се проявява под форма на рахит у децата и остеопороза и остеомаляция у възрастните. *Хомеостазата на калций и фосфати* се регулира освен от *витамин D* още от *паратхормон* и *калцитонин*. Без витамин D паратхормонът не проявява пълното си действие. От друга страна, понижаването на калциевата концентрация в плазмата води до засилен

секреция на паратхормон, а нейното повишаване – до засилена секреция на калцитонин. Витамин D засилва екскрецията на олово от организма. Той има известен *бактерициден ефект върху туберкулозните микобактерии, дрождите и някои други микроорганизми и е важен имуноукрепващ фактор.*

Показания: Профилактика и лечение на рахит, остеопороза, остеомаляция, зъбен кариес, за ускоряване срастването на счупени кости; за лечение на *lupus vulgaris*, псориазис, туберкулоза на ларинкса и бъбреците; хипопаратиреоидизъм, скрофулоза.

Рискова категория за бременност: А; D – при предозиране.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) За профилактика на рахит кърмачетата получават през първата година на живота си по 500 UI (около 1 к от масления разтвор) дневно за доношените и по 1000 UI (около 2 к Vigantol oil) за недоношените. Бебета получават Vigantol oil от втората седмица след раждането до края на първата им година. През зимните месеци на втората година от раждането също се препоръчва приемането на препарата. Капките се дават с лъжичка мляко или храна. Ако те се добавят в шише или лъжичка храна, трябва да се внимава храната да се консумира напълно, за да се гарантира приемането на цялата ДД. (2) За профилактика на малабсорбция препаратът се назначава в ДД 4 до 8 к (еквивалентни на 3000 до 5000 UI). (3) За лечение на рахит и остеомаляция, индуциран от дефицит на витамин D, Vigantol oil се приема в ДД от 2 до 8 к (респ. от 1000 до 5000 U) в продължение на 1 г. (4) За лечение на хипопаратиреоидизъм и псевдохипопаратиреоидизъм препоръчителните ДД холекалциферол са от 10000 до 20000 UI (еквивалентни на 15 до 30 к). Ако са необходими по-високи ДД, трябва да се използват лекарствени форми, съдържащи по-високи дози холекалциферол. Калциевите нива в урината и серума трябва да се проверяват отначало през 4 до 6 седмици и след това през 3 до 6 мес.

Взаимодействия: Холекалциферолът увеличава екскрецията на оловото от организма, а също така подобрява усвояването на Mn^{2+} . Ензимните индуктори (фенитоин, барбитурати, рифампицин) могат да отслабят ефекта на холекалциферола, комедикацията с ГКС – също. Едновременното приложение на витамин D със СГ повишава тяхната токсичност.

Нежелани реакции. При предозиране се наблюдават признаци на интоксикация (*хипервитаминоза D*), изразяващи се с главоболие, АХ, полидипсия, повишена концентрация на Ca^{2+} в кръвта и урината, отлагане на Ca^{2+} в съдовете и в бъбречните тубули с развитие на анурия и др. В тези случаи са необходими: спиране на препарата; диета, бедна на Ca^{2+} ; инфузия на течности; прилагане на ГКС и калцитонин.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, хиперкалциемия.

PHYTOMENADIONE (вж. гл. B02BA)

RETINOL PALMITATE – INN (АТС код: A11CA01)

● **Vitamin A Sopharma®** (Софарма АД) – перорален маслен разтвор 5 ml в стъклен флакон с гутатор (оп. 1 бр). В 1 ml има 40 000 IU/ml/32 к, а 1 к – 1250 IU.

По своята химическа структура ретинолът (витамин А) е сходен с растителния пигмент бета-каротин. В лигавицата на тънкото черво и черния дроб от една молекула бета-каротин чрез хидролитично разграждане под влияние на ензима каротиназа се получават две молекули витамин А. Различават се две химически форми (витамери) на витамин А – А₁ и А₂. У повечето висши животни и в черния дроб на морските риби преобладава витамин А₁, а в черния дроб на сладководните риби – витамин А₂. В сравнение с витамин А₂ витамин А₁ е 2 пъти по-активен.

ФДН витамин А: за кърмачета – 1500 UI; по-големи деца – 2000–3000 UI; възрастни – 5000–8000 UI; бременни и кърмачки – 6000–8000 UI. Общото му количество у здрави хора е 200–700 mg, като 90% от него се съдържат в черния дроб. При **хипо- и авитаминоза А** се наблюдават: хемералопия, нарушена адаптация, нарастващо отслабване на зрението, кератоза (по кожата и лигавиците), бавно зарастване на раните, отслабване съпротивителните сили на организма към инфекции. За пълноценната чревна резорбция на каротин и витамин А са необходими наличие на мазнини в храната, а също жлъчка и липаза в червата. ▲ Витамин А се натрупва в черния дроб под формата на ретинолов естер, който се хидролизира в кръвта и освободеният ретинол се свързва със специфичен протеин в плазмата (retinol binding protein – RBP). Екскретира се под формата на глюкуроконюгати с жлъчката и урината. Ретинолът участва в протеиновата обмяна на кожата и лигавиците, а също в *синтеза на зрителния пурпур родопсин*. Той се включва в обмяната на мукополизахаридите. При дефицит на ретинол се нарушава равновесието между метионин и цистеин в епителните клетки, което води до повишаване на тяхната ранимост и склонност към врожаване. Зрителният пурпур родопсин представлява съединение на 11-цис-ретинола с протеин и за ресинтеза му е необходимо допълнително внасяне на ретинол с храната. Родопсинът осигурява адаптацията на окоото към слаба светлина. Функцията на ретинола на *растения витамин* е свързана с неговото стимулиращо действие върху синтеза на половите хормони и ГКС. Освен това той способства за формирането на скелета, повишава устойчивостта на организма към студ и инфекции.

Показания: За профилактика и лечение на хиповитаминоза А; в комплексната терапия на чести възпалителни и инфекциозни заболявания на дихателната система (трахеит, бронхит, пневмония, туберкулоза), на кожата (екзема, псориазис, изгаряне, ихтиозис, кератози, акне, трудно заздравяващи рани, язви), очите (хемералопия, ксерофтальмия, фотофобия, пигментен ретинит), хроничен хейлит, храносмилателната система (възпаления, язви), конкременти в пикочните и жлъчните пътища.

Рискова категория за бременността: А; X – при предозиране. Приемането на ретинол по време на бременност в ДД до 5000 UI не се свързва с тератогенен риск, но прилагането му в ДД над 6000 UI увеличава този риск. Наблюдавани са малформации на уринарния тракт, забавяне на феталния растеж и ранно затваряне на епифизите. Ретинолът преминава плацентарно.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) За профилактика на хиповитаминоза и като допълнително лечение витамин А се предписва в следните ДД: възрастни и деца над 10 г. – от 2500 до 4500 UI; деца от 6 до 10 г. – 2500 UI. **(2)** За продължаване на терапията при ретинолов дефицит – от 10000 до 2000 UI дневно в продължение на 2 мес. **(3)** При силно изразен недостиг на витамин и свързаните с него очни заболявания (*ксерофталмия, хемералопия*) се използват високи ДД ретинол и терапията се провежда под лекарски контрол. През първите 72 h ДД ретинол за възрастни и деца над 10 г. в този случай варира от 50000 до 100000 UI. В следващите 14 дни ДД е по 50000 UI. После лечението продължава с 10000 до 20000 UI ретинол в продължение на 2 мес.

Нежелани реакции: При продължително прилагане на витамин А във високи ДД (над 40000 UI за възрастни и над 20000 UI за деца) се наблюдават лесна уморемост, безапетитие, менструални нарушения, суха лющеща се кожа, ксеростомия, фебрилитет, абдоминална болка, повръщане, афти. При плазмено ниво на ретинол от порядъка на 50 UI/100 ml се наблюдава *хипервитаминоза А*, протичаща с главоболие, повишено вътречерепно налягане, повръщане, нарушения в съня, сърбеж, алопеция, оток на папилата на зрителния нерв, диплопия, рагади, болки в ставите и костите с хиперостоза на кортикалната част на костите и преждевременно затваряне на епифизите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ретинол, хипервитаминоза А, бременност в ДД > 5000 UI, кърмене.

TOCOPHEROL ACETATE – INN (АТС код: A11HA03)

● **Vitamin E** (Фитофарма) – капсули 100 mg (оп. 60 бр.). ▲ Има значителна антиоксидантна активност и предпазва от окислително разрушаване хормони, ензими, липиди, други витамини, простагландини. Той участва в обмяната на прогестерона, холестерола и кортикостероидите, а така също в процесите на фосфорилиране (вкл. на витамините). Увеличава устойчивостта на организма към хипоксия. Има противовъзпалителен ефект.

Показания: Хабитуален и заплашващ аборт, аменорея, стерилитет, азооспермия, импотенция, постполиомиелитни парализи, прогресивна мускулна дистрофия, ЛАС, болест на Alzheimer, миокардит, стенокардия, миокарден инфаркт, атеросклероза, облитериращ тромбангит, варикозни язви, РА, дерматомиозити, хепатопатии, бета-липопротеинемия.

Рискова категория за бременност: А; С при предозиране.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При *хабитуален аборт* токоферолът се инжектира *мускулно* през 3-ия и 4-ия месец на бременността в доза 30–60 mg един път седмично, а при *заплашващ аборт* – 30 до 60 mg/24 h в продължение на 7–14 дни. При *стерилитет* се приема *орално* по 50 mg всеки ден или през ден. При *нервно-мускулни заболявания* се назначава по 150–250 mg на ден орално в продължение на няколко мес. При ССЗ – от 200 до 400 mg/24 h орално. При *бета-липопротеинемия* се използват високи ДД токоферол.

Нежелани реакции: Не са наблюдавани явления на предозиране на токоферол дори при ДД 800 mg в продължение на 5 мес. При малигнен неоплазми токоферолът не се прилага във високи дози.

НАТУРАЛЕН ВИТАМИН D₃® (Софарма АД – Jamieson Lab.) – перорален разтвор 11.7 ml, съдържащ 360 к, в бутилка (оп. 1 бр.). ХД. Подпомага здравето на костите и зъбите. Препоръчва се на *бебета, деца и възрастни* в ДД 1 к, съдържаща 10 mcg (= 400 IU) холекалциферол. При бебета измийте добре ръцете си, капнете върху показалеца си и обтрийте вътрешната част на бузката на бебето.

3. Полтивитаминови

ACUTIL® (вж. гл. C10AX)

ALFA LIPOMAX® („Екофарм Груп“ АД) – капсули (оп. по 30 и 60 бр.). ХД, съдържаща в 1 капсула: алфа-липовеа (тиоктова) киселина 300 mg, тиамин 7.3 mg, пиридоксин 3 mg, фолиева киселина 200 mcg и цианокобаламин 25 mcg. Допринася за нормалното функциониране на периферната нервна система и основната обмяна. Препоръчва се при *възрастни пациенти с диабетична невропатия* в ДД 2 капсули на гладно. Не се препоръчва на деца, бременни и кърмещи жени.

ALPHA BETIC® (ЮниКомс) – таблетки (оп. 30 бр.). Всяка таблетка съдържа: ретинол – 800 mcg, аскорбинова киселина – 120 mg, холекалциферол – 5 mcg, токоферол – 30 mg, тиамин – 1.4 mg, рибофлавин – 1.6 mg, ниацин – 18 mg, пиридоксин – 2 mg, фолиева киселина – 400 mcg, цианокобаламин – 10 mcg, биотин – 150 mcg, пантотенова киселина – 6 mg, калциев карбонат – 200 mg, натриев йодид – 100 mcg, магнезиев оксид – 200 mg, цинков цитрат – 15 mg, селен – 60 mcg, манганов сулфат – 1 mg, хром – 100 mcg, калиев хлорид – 100 mg, лутеин – 2 mg и алфа-липовеа киселина – 60 mg. Alpha Betic е ХД с витамини, минерали, алфа-липовеа киселина (антиоксидант) и лутеин, специално разработена за пациенти със ЗД, предиабет, наднормена т.м. Допринася за подобряване на глюкозния обмен, оптимизиране на антиоксидантната защита, подобряване дейността на очите и периферните нерви, повишаване на съпротивителните сили на организма и подобряване на основната обмяна. Приема се в ДД 1 таблетка.

BENFOTHIAMINE & CYANOCOBALAMINE & PYRIDOXINE (АТС код: A11DB03)

● **Benfoneurovit**® (Адифарм ЕАД) – филмирани таблетки, съдържащи Benfothiamine 40 mg, Pyridoxine 90 mg и Cyanocobalamin 250 mcg (оп. по 30 бр.). ● **Milgamma N**® (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – меки капсули, съдържащи Benfothiamine 40 mg, Pyridoxine 90 mg и Cyanocobalamin 250 mcg (оп. по 20, 50, 100, 500 и 1000 бр.).

Показания: Диабетични и алкохолни невропатии, продължително лечение с метформин, болезнени мускулни разтягания (вкл. синдроми на дразнене на нервните коренчета на гръбначния стълб), цервикобрахиален синдром, мигрена, пареза на n. facialis, herpes zoster.

Приложение: Обикновено Milgamma N се назначава в доза 1 капсула 3–4 пъти дневно, а в по-леки случаи – 1 до 2 капсули дневно. *Лечебните курсове продължават е по-дълго от 6 мес.*

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на препарата, бременност, лактация.

BEVIT FORTE® (A11DB00) (G.L. Pharma GmbH): инжекционен разтвор 2 ml, съдържащ – тиамин 100 mg, пиридоксин – 100 mg и цианокобаламин – 1 mg (оп. 5 амп.); филмирани таблетки (оп. по 20 и 100 бр.), съдържащи тиамин – 100 mg, пиридоксин – 200 mg и цианокобаламин – 0,2 mg. Показан е за адювантно лечение при възрастни с полиневропатии, неврити, невралгии (интеркостална, тригеминусна), лумбалгии, ишиалгии, синдром – ръка, цервикален синдром. При остри случаи на възрастни се инжектира i.m. в ДД 2 ml до отзвучаване на симптомите, а при по-леки случаи – по 2 ml през 2–3 дни или се приема орално по 1 таблетка 3 пъти на ден след хранене.

CERNEVIT® (вж. гл. B05XC)

DEAVIT® (АТС код: A11CB00) (Софарма АД) – перорални капки 10 ml във флакони (оп. 1 бр.). В 1 ml (= 35 к) се съдържат 30000 UI витамин А и 40000 UI витамин D₂. В 1 к има 850 UI витамин А и 1110 UI витамин D₂.

Показания: Профилактика и лечение на хипо- и авитаминоза А, рахит, хемералопия, ксерофталмия, забавяне на растежа у деца, дискератози, хиперкератози; като допълнително средство в комплексната терапия на ринити, бронхити, цистити, стоматити, колити.

Приложение: На *кърмачета* се предписва орално в доза 3–6 к на ден; при по-големи *деца* – по 5–10 к на ден; при *възрастни* – 10 до 15 к на ден.

Нежелани реакции: Понякога се наблюдават лесна уморяемост, сомнолентност, анорексия, менструални нарушения, алергични прояви; много рядко – алопеция, дистрофични кожни изменения, кортикална хиперостоза, преждевременно затваряне на епифизите на дългите кости, хипертермия. **Противопоказания:** Хипервитаминоза А и D, тежки УЧД и УБФ, генерализирана атеросклероза, сърдечна декомпенсация, тежък калциево-фосфорен дисбаланс.

DIAVRON® (Fortex) – таблетки (оп. 30 бр.). Представява ХД, препоръчвана при *пациенти със ЗД тип 2*. В 1 таблетка се съдържат: тиоктова (алфа-липоева) киселина 300 mg, магнезий 82.5 mg, тиамин 5 mg, пиридоксин 5 mg, никотинамид 2.5 mg и цианокобаламин 10 mcg. Допринася за *намаляване чувството на отпадналост и умора*. ДД е 1 или 2 таблетки, приети по време или след хранене с вода.

ELEVIT® (АТС код: A11AA03) (Байер България ЕООД) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 100 бр.). Съдържа водно разтворими витамини (вкл. 800 mcg фолиева киселина) и мастно разтворими витамини, голям брой минерали и олигоелементи (вкл. желязо, цинк и селен) във ФДН.

Показания: За профилактика на дефицит на микронутриенти при девойки от 12 до 18 г. (особено при бременност, планиране на бременност или в периода на кърмене); предпазване от развитие на микро- или макроцитарна анемия по време на бременност и кърмене, намаляване на риска от първа проява на дефекти на невроналната тръба.

Приложение: По 1 таблетка всеки ден. Започва се 30 дни преди планираното забременяване, продължава се по време на цялата бременност и през целия период на кърмене.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на Елевит; хипервитаминоза А и/или D; комедикация с ретинол, етретинат или изотретиноин; УБФ; хиперкалциемия; хиперурикемия; нарушения в метаболизма на желязото и/или медта.

FAEX MEDICINALIS (бирена мая) (Ботаника) – гранули 100 g (ХД). Получава се от квасни дрожди. Съдържа витамин В₁, В₂, флавоноиди и др. Показан е при хепатити, стоматити, неврити. Предписва се орално по 1 чаена лъжичка 3 пъти на ден.

GERICAPS® (A11JC00) („Адифарм“ ЕАД) – капсули (оп. по 10 и 20 бр.). ХД, съдържаща витамин А 5000 UI и витамин Е 30 mg. Показан е при ПНВ с миокардиосклероза; миозити, мускулни дистрофии, стерилитет, ентерити, хепатопатии, хемопатии, хипертиреоидизъм, фотофобия, хемералопия, пародонтоза, гингивит, акне, пруритус, дискератоза, нарушения в растежа на ноктите, слухови смущения, постклимактерични смущения. Приема се по 1 капсула на ден в продължение на 1 мес. При едновременна апликация със Sucralfat* и Colestyramine* чревната резорбция на ретинол може да се намали значително. При едновременно приемане на Gericaps с препарати или ХД, съдържащи калций, може да се наблюдава антагонистичен ефект. Храни, лекарства или ХД, съдържащи желязо, намаляват чревната резорбция на токоферол.

GERITAMIN NEO® („Актавис“ ЕАД) – капсули (оп. по 20 и 40 бр.). ХД, съдържа по 1500 mcg ретинол и 67 mg токоферол. *Стимулира растежа на косата и ноктите, подобрява състоянието на кожата, повишава зрителната острота*. По 1–2 капсули на ден за възрастни.

JAMIESON PRENATAL® (Jamieson Laboratories) – таблетки (оп. 100 бр.). ХД за бременни и кърмачки, съдържаща: бета-каротин 1.08 mcg, витамини (А 1000 IU, В₁ 3 mg, В₂ 3.75 mg, В₃ 22 mg, В₅ 10 mg, В₆ 10 mg, В₉ 400 mcg, В₁₂ 10 mcg, С 150 mg, D₃ 10 mcg, Е 20 mg и биотин 30 mcg), екстракти от лимонена кора и плод от шипка. Приема се по 1 таблетка на ден.

KALCIKINON™ (Valentis) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат: калций – 500 mg, витамин D₃ – 25 mcg и витамин К₂ – 75 mcg. Продуктът осигурява ФДН от калций, а витамин D₃ подпомага неговата чревна абсорбция. Витамин К₂ е извлечен от ферментирани соеви зърна. Той допринася за равномерното разпределение на калция във всички

тъкани. Калцикинон е подходящ за хора, страдащи от *фрактура на костите, остеомаляция и остеопороза*. Препоръчва се в ДД 2 таблетки.

LEATON® (Kwisa Pharma GmbH) – мултивитаминен сироп 500 ml с вкус на круша за деца в стъклена бутилка (оп. 1 бр., с мерителна чашка). ХД. Съдържа съобразени с ФДН за деца над 4 г. витамини: А, D₃, Е, С, В₁, В₂, В₃, В₆, биотин и пантотенова киселина. Подходящ е при безопаситието, по време на зимния и пролетния сезон, при терапия с широкоспектърни АБС. За деца над 4 г. се препоръчва в ДД 15 ml в един орален прием преди едно от храненията.

LEATON MULTITONIC® (Kwisa Pharma GmbH) – сироп за възрастни 500 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр.). ХД. Съдържа съобразени с ФДН (респ. ПДП) за възрастни: витамини (А, D₃, Е, С, В₁, В₂, В₃, В₆, биотин, пантотенова киселина), екстракт от листа на *G. biloba* (подобряващ кръвооросването на мозъка) и корени на женшен, лецитин, лутеин, ликопен. Алкохолното съдържание е 13 об.%. Допринася за подобряване на имунитета и обмяната на веществата. На възрастни се препоръчва в доза 15 ml 3 пъти на ден преди хранене. Не се препоръчва при деца, бременни и кърмещи жени.

MILGAMMA® (АТС код: A11DB00) (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки, съдържащи Benfotiamine 50 mg и Суанособаламин 250 mcg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▼ След орално приложение в червата бенфотиаминът се дефосфорилира до мастноразтворим S-Benzoylthiamine. Последният се резорбира по-добре в сравнение с водноразтворим тиамин и значително по-бързо прониква в клетките, където се извършва ензимно дебензоилиране до водноразтворимия тиамин. ▲ Тиаминкиназите превръщат тиамин в кокарбоксилаза (тиаминдифосфат). Кокарбоксилазата е коензим на пируватдехидрогеназата с ключова роля в окислителното разграждане на глюкозата. По този начин невроните се осигуряват енергийно. С бенфотиамин се постигат по-големи вътреклетъчни концентрации на тиамин и кокарбоксилаза в сравнение с оралния прием на водноразтворими тиаминови деривати. Цианокобаламинът и тиаминът, подобно на пиридоксина, имат невротропни ефекти. Те благоприятно повлияват дегенеративните нервни заболявания, свързани с обмяната на веществата, а също – и заболявания на опорнодвигателния апарат. Освен това цианокобаламинът има голямо значение за нормалното кръвообразуване и функциониране на нервната система. Той катализира биологичния синтез на нуклеиновите киселини и изграждането на нови клетъчни ядра. Във високи дози има аналгетично и известно антиалергично действие.

Показания: Невропатии и полиневропатии (диабетични, алкохолни), невралгии, неврити, herpes zoster, пареза на лицевия нерв, миокардни увреждания; ревматични оплаквания; миалгии; в периоди на възстановяване на организма.

Приложение: По 1 таблетка 4 пъти дневно. В по-леки случаи ДД е 1–2 таблетки

Взаимодействия: Цианокобаламинът е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции и със соли на тежки метали.

Нежелани реакции: В редки случаи – уртикария, кожни обриви, астма. **Противопоказания:** Илеус, свръхчувствителност към тиамин или цианокобаламин.

MILGAMMA® 100 (АТС код: A11DB00) (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки, съдържащи по 100 mg Benfotiamine и Pyridoxine (оп. по 30, 60 и 100 бр.).

Показания: Неврологични заболявания с установен дефицит на витамините В₁ и В₆.

Приложение: 3 x 1 таблетка на ден ≤ 4 седмици.

Противопоказания: Бременност, кърмене, свръхчувствителност към съставките.

MILGAMMA® NA injekt (АТС код: A11DB00) (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор в ампули по 1 ml, съдържащи тиамин 100 mg и пиридоксин 50 mg в ампули (оп. по 5, 10 и 20 бр.). Показан е при системни неврологични заболявания, свързани с дефицит на пиридоксин и тиамин. Терапията започва с мускулно или венозно инжектиране в доза 1 ml на ден. После се продължава с ПД 1 до 2 ml седмично.

NEUROBEX® (АТС код: A11DB00) („Активис“ ЕАД) – обвити таблетки (оп. по 30 и 60 бр.), съдържащи по 7,5 mg витамин В₁, 5 mg витамин В₆ и 50 mcg витамин В₁₂. Показан при невралгии, неврити, ревматизъм, астения, изтощение. Предписва се по 1 до 2 таблетки 3 пъти на ден.

PEFLAVIT C (вж. гл. C05CA)

REVALID® (АТС код: A11JC00) (Ewopharma AG) – капсули (оп. по 30 и 90 бр.). В 1 капсула се съдържат: метионин 100 mg, цистеин 50 mg; калциев пантотенат 50 mg; тиамин 1,5 mg; пиридоксин 10 mg; ПАБК 20 mg; желязо 2 mg; цинк 2 mg; мед 0,5 mg; екстракт от просо 50 mg; екстракт от пшенични зародиши 50 mg и медицинска мая 50 mg. Предписва се при болестни състояния на кожата, косата и ноктите (вкл. алопеция, чупливост на ноктите и др.) в доза 1 капсула/8 h. Лечебният курс продължава 3 мес.

SUPRAVIT – ACE – Zn – Se® (Кенди ООД) – ефервесцентни таблетки. ХД, съдържаща аскорбинова киселина 180 mg, провитамин А 2 mg, токоферол 10 mg, фолиева киселина 400 mcg, цинк 15 mcg, селен 30 mcg и екстракт от папая (с антиоксидантно действие) 100 mg (оп. 20 бр.).

Показания: За профилактика и лечение на хипо- и авитаминози А, С и Е; като поддържащо лечение на ЗД, хипертиреозидизъм, алкохолизъм; инфекциозни, нервно-психически и ССЗ.

Приложение: Таблетките се разтварят предварително в около 200 ml вода. ДД за деца над 12 г. е 1 таблетка, а за възрастни – от 1 до 2 таблетки.

SUPRAVIT FOR KIDS® (Кенди ООД) – ефервесцентни таблетки (оп. по 20 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: ретинол 1000 IU; холекалциферол 100 IU; токоферол 10 mg; тиамин 1.40 mg; рибофлавин 2.84 mg; пиридоксин B₆ 1.5 mg; цианкобаламин 0,5 mcg; фолиева киселина 50 mcg; витамин B₅ 9 mg; витамин PP 15 mg; витамин H (биотин) 0.04 mg и аскорбинова киселина 60 mg.

Показания: За профилактика и лечение на *витаминовен дефицит*, свързан с повишени нужди или небалансирано хранене при деца.

Приложение: Таблетките се разтварят предварително в около 150 ml вода. На деца от 2 до 4 г. препаратът се предписва в доза 1 таблетка на ден; от 4 до 10 г. – 1 таблетка 1 до 2 пъти дневно; от 10 до 14 г. – 1 таблетка 2 пъти дневно; деца над 14 г. и възрастни – 1 таблетка 3 пъти дневно.

SUPRAVIT MULTIVITAMINS® (АТС код: A11BA00) (Kendy) – ефервесцентни таблетки и сашета (оп. 20 бр.). ХД, съдържаща в 1 саше или таблетка: аскорбинова киселина 90 mg; токоферол 9.6 mg; тиамин 1.7 mg; рибофлавин 2.04 mg; пиридоксин 2.16 mg; цианкобаламин 6 mcg; бета-каротин 1.5 mg; калциев пантотенат 9.6 mg; биотин 0.18 mg; никотинамид 21.6 mg; фолиева киселина 0.192 mg; калций 80 mg; фосфор 80 mg натриев цитрат 60 mg.

Показания: За профилактика и лечение на витаминен и минерален дефицит, свързан с нарушена СЧ резорбция и с повишени нужди от витамини и минерали при хроничен алкохолизъм, ЗД, хипертиреозидизъм, лечение с широкоспектрни АБС; помощно средство при алкохолен неврит, стрес, естрогенна терапия, цъолиакция, ендерит, кистична фиброза на панкреаса, стеаторея; гингивит, хелиоза, стоматит; в периода на възстановителна терапия след тежки травматични наранявания, изгаряния, измръзвания; тежки менструални кръвоизливи.

Приложение: Съдържанието на сашетата се изсипва в чаша около 150 ml вода и се разбърква добре до пълно разтваряне на препарата, след което се изпива. На деца над 12 г. се назначава по 1 саше (респ. таблетка) на ден, а на възрастни – от 1 до 2 сашета или таблетки.

VITAMIN B COMPLEX® (АТС код: A11EA00) (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули по 2 ml (оп. по 10 и 100 бр.); филм-таблетки (оп. 20 бр.). В 2 ml се съдържат: тиамин 10 mg, рибофлавин 2 mg, пиридоксин 10 mg и никотинамид (vitamin PP) 100 mg. В 1 таблетка (респ. 1 ml инжекционен разтвор) се съдържат: тиамин 5 mg, рибофлавин 1 mg, пиридоксин 5 mg и никотинамид 50 mg.

Показания: Фотодерматози, рентгенови поражения на кожата, лъчева болест, екземи, дерматити, невродермити, перниони, lupus erythematosus, хепатити, стоматити, глосити, невралгии, колити, терапия с широкоспектрни АБС.

Приложение: Предписва се *орално* в доза 1–2 таблетки 2 до 3 пъти на ден или *мускулно* по 1 до 2 ml на ден.

VITAEXPERT B COMPLEX® („Актавис“ ЕАД) – капсули (оп. 30 бр.). Представява ХД, съдържаща почти всички витамини от група В във ФДН за възрастни. Препоръчва се за поддържане здравината на косата, кожата и ноктите, а също при физическо натоварване и стрес в ДД 1 капсула.

4. Поливитамини, минерали и/или олигоелементи

ALIVE® (Natures's Way) – таблетки 1000 mg (оп. 30 бр.). Представява *рационално балансирана ХД*. Съдържа съобразени с ФДН мастно и водно разтворими витамини, рутин, желязо, йод, цинк, селен, манган, хром, калий, фитоекстракти от редица растения (глог, ленено и слънчогледово семе, невен, сибирски женшен, магданоз, пшеничен зародиш, броколи, аспержи, карфиол, цвекло, моркови, чесън, цитрусови плодове, ананас, сливи, грозде, ягода, боровинки, люцерна, зелен ечемик и пшеница, маточина, жиловлек, хлорела, глухарче и др.), коензим Q₁₀, *ресвератрол* (чийто полезни ефекти при бозайници, вкл. човек *обаче все още* се проучват, независимо от широкомащабната масмедийна реклама за тяхната полезност) и др. Препоръчителната ДД за деца над 12 г. и възрастни е 1 таблетка.

BIOZIN® (Биошилд ООД) – таблетки (оп. по 10 и 30 бр.). ХД. Съдържа лактоферин (с известна антмикробна и пробиотична активност), коластра (богата на мултивитаминови), арабиногалактин (пребиотик, източник на фибри), инозитол (необходим за синтез на фосфолипиди на клетъчните биомембрани), екстракт от Ехинацея (фитоимуностимулант) и цинк (участва в биосинтеза на имуноглобулини). Подпомага и поддържа имунната функция. При деца над 12 г. и възрастни се приема по 1 таблетка на ден 30 min преди хранене.

BIOZIN KIDS® (Биошилд ООД) – сироп 100 ml с *ягодов вкус* в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ХД. В 1 доза (= 5 ml) има: коластра (богата на поливитамини) 200 mg, D₃ 400 IU, цинк 2.5 mg и инозитол 20 mg. Подпомага и поддържа имунитета. Инозитолът спомага за предвратяване развитието на респираторни инфекции. По 5 ml един път на ден преди хранене при деца от всички възрасти.

BIOZIN MAMA® (Биошилд ООД) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка 100 mg Lactoferrin – желязо пренасящ гликопротеин. Лактоферинът притежава известно антибактериално, противовирусно, противовъзпалително и антиоксидантно действие. Стимулира имунната защита на лигавицата на дихателната, храносмилателната и урогениталната система. Използва се по време на бременността и в

периода на лактация. При нормално протичаща бременност се препоръчва в доза 1 таблетка на ден, приета преди хранене, а при болестни състояния – по 2 таблетки на ден. Продължителността на приемите е 90 дни. При свръхчувствителност към лактоферин продуктът е противопоказан.

CALCIPOS-D FORTE® (Meda AB) – таблетки за дъвчене, съдържащи по 500 mg калций и 800 IU (= 20 mcg) холекалциферол (оп. по 20, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.) (ХД). Показан за профилактика и лечение на недостиг на калций и витамин D при ПНВ; добавка към комплексната терапия на остеопороза. ДД е 1 таблетка, която се дъвче и се оставя да се разтопи в устата бавно.

CALMACIN® (Walmark) – таблетки (оп. по 30 и 100 бр.). Всяка таблетка съдържа: 333,30 mg Ca²⁺, 133,30 mg Mg²⁺ и 8,30 mg Zn²⁺. ХД, показана за профилактика на деминерализация на костите при остеопороза (особено при жени в менопауза), поддържане на кожата и кожните придатъци (нокти, коса), стимулиране на нервната и CCC. ДД е 1–2 таблетки.

CALMACIN FORTE® (Walmark) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща калций 400 mg, цинк 8.5 mg, магнезий 155 mg и витамин D 2 mcg. Подобрява състоянието на кожата, косата, ноктите, зъбите костите. ДД е 1 таблетка след хранене.

CYNOSBATI FRUCTUS („Билек” ЕТ) – по 80, 120 и 150 g (оп. по 1 бр.). Билковият чай от шипка е помощно средство при скорбут, хиповитаминоза С, холелитиаза, *нефролитиаза*, диарии.

FAVIO® – таблетки (60 бр.). ХД, съобразена с ФДН от 20 витамини, минерали, микроелементи (вкл. селен), алфа-липоева киселина и лутеин, за пациенти със ЗД, а също при предиабет. По 2 таблетки на ден по време на хранене.

FITOVAL (вж. гл. D11AX)

ICAPS R® (вж. гл. S01XA – 5)

LUTAX® AMD Plus (вж. гл. S01XA – 5)

MENS'S POWER MULTIVITAMINS® (Софарма АД – Jamieson Lab.) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД с *поливитами*, *минерали* и *олиголементи*, специално разработени за *поддържане ФДН на мъжа от енергия*. Освен това препаратът съдържа още инозитол, метионин, коензим Q₁₀, ликопен и таурин, както и редица фитоекстракти (от сибирски женшен, корен от астрагалус, корен от кодонопсис, листа от дамяна, корен от Фо-Ти, семки от грозде, Сереноа репенс, чесън, пшеница, гинко билоба, мента; цитрусови биофлавоноиди; хранителни ензими и др.). Приема се след хранене само от възрастни мъже в доза 3 x 1 таблетка дневно.

OCUVIT LUTEIN FORTE® (вж. гл. S01XA – 5)

OGESTAN® (Екофарм Груп АД) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща фолиева киселина 400 mcg, холекалциферол 5 mcg, токоферол 10 mg, йод 150 mcg и богато на докозахексаенова киселина рибено масло 289 mcg. Приема се по 1 капсула на ден преди хранене с чаша вода. Профилактичният курс стартира преди зачеването и продължава по време на бременността и кърменето.

PIKOVIT® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – сироп във флакони 150 ml и филм-таблетки (оп. по 30 бр.); пастили (оп. 20 бр.). В 1 *таблетка* Píkovit се съдържат ретинол 600 IU, холекалциферол 80 IU, аскорбинова киселина 10 mg, тиамин 0.25 mg, рибофлавин 0.3 mg, пиридоксин 0.3 mg, цианокобаламин 0.2 mcg, никотинамид 3 mg, пантотетнат калций 1.2 mg, фолиева киселина 40 mcg, калций 12.5 mg и фосфор 10 mg. В 1 чаена лъжичка *сироп* има ретинол 900 IU, холекалциферол 100 IU, аскорбинова киселина 50 mg, рибофлавин 1 mg, пиридоксин 0,6 mg, цианокобаламин 1 mcg, никотинамид 5 mg и декспантенол 2 mg.

Показания: Анорексия, повишена уморяемост; като ХД при терапия с широкоспектърни АБС.

Приложение: На деца от 12 до 36 мес. Píkovit се предписва по 1 чаена лъжичка 2 пъти на ден; 4 до 6 г. – 1 чаена лъжичка 3 пъти на ден; 7 до 14 г. – 1 чаена лъжичка 4 пъти на ден или по 1 филм-таблетка 5 до 7 пъти дневно.

PRENATAL® (Софарма АД – Jamieson Lab.) – таблетки (оп. по 30 и 100 бр.). ХД с *поливитами*, *минерали* и *олигоелементи* за *бременни* и *кърмачки*. В 1 таблетка се съдържат: ретинол – 300 mcg, бета-каротин – 1.080 mcg, витамин D₃ – 10 mcg (= 400 IU), витамин С – 150 mg, витамин Е – 20 mg, витамин В₁ – 3 mg, витамин В₂

– 3.75 mg, витамин B₁₂ – 10 mcg; витамин B₃ – 22 mg, пантотенова киселина – 10 mg, биотин – 30 mcg; *фолиева киселина* – 400 mcg; калций – 200 mg, магнезий – 100 mg, цинк 20 mg, желязо – 15 mg, мед – 1 mcg, хром – 25 mcg, манган – 4 mg и йод – 150 mcg. Приема се в *ДД 1 таблетка* преди зачеване, по време на бременността и периода на лактация.

SANOSTOL® (Altana Pharma Deutschland GmbH) – *мултивитаминен сироп* 230 ml във флакони (оп. 1 бр.); таблетки за смучене. В 10 ml *сироп* се съдържат: ретинол – 600 mcg, холекалциферол – 5 mcg, токоферол – 5 mg, аскорбинова киселина – 60 mg, тиамин – 600 mcg, рибофлавин – 800 mcg, пиридоксин 700 mcg, никотинамид – 9 mg и пантотенова киселина 4 mg. В 1 *таблетка* Sanostol има: ретинол – 533 mcg, холекалциферол – 3,3 mcg, токоферол – 6.7 mg, аскорбинова киселина – 80 mg, тиамин – 670 mcg, рибофлавин – 730 mcg, пиридоксин 460 mcg, цианикобаламин – 1,2 mcg, никотинамид – 8 mg, пантотенова киселина 3.3 mg, *фолиева киселина* – 200 mcg, биотин – 13 mcg и калций – 200 mg. Sanostol *стимулира развитието и растежа на организма*. Засилва защитните сили при простуда, повишени физически и психически усилия. На *деца и възрастни* се предписва в доза 10 ml (= 2 чаени лъжички) на ден. Таблетките се прилагат в следните *ДД*: деца от 4 до 7 г. – 2 таблетки; деца над 7 г. и възрастни – 3 таблетки.

СПЕКТРУМ ИМУНОАКТИВ® (Walmark) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. В 1 таблетка има: бета-глюкан 50 mg, биофлавоноиден комплекс 25 mg, витамини (А 0.8 mg, В₁ 1.1 mg, В₂ 1.4 mg, В₃ 16 mg, В₅ 6 mg, В₆ 4 mg, В₉ 0.2 mg, В₁₂ 2.5 mcg, С 80 mg, D₃ 5 mcg, Е 12 mg и К 75 mcg), биотин 50 mcg, йод 150 mg, селен 55 mcg, цинк 10 mg, магнезий 100 mg, манган 2 mg, мед 1 mg, калций 120 mg и желязен фумарат 14 mg. Ново поколение мултивитамины, минерали и олигоелементи със стимулиращо имунитета действие. *ДД* за възрастни: 1 таблетка.

SUPRADYN® (Rottendorf Pharma GmbH, Bayer AG) – ефервесцентни таблетки (оп. 15 бр.). Всяка ефервесцентна таблетка съдържа ретинол 3333 UI, тиамин 20 mg, рибофлавин 5 mg, пиридоксин 2,6 mg, цианокобаламин 5 mcg, аскорбинова киселина 150 mg, ергокалциферол 500 UI, токоферол 10 mg, биотин (витамин Н) 0.25 mg, калциев D-пантотенат 11.6 mg, калциев пантотенат 51.3 mg, *фолиева киселина* 1 mg, никотинамид 50 mg, магнезий 5 mg, желязо 1.25 mg, фосфор 47 mg, манган 0.5 mg, мед 0.1 mg, цинк 0.5 mg и молибден 0.1 mg.

Показания: Недостатъчен прием на витамини, микро- и макроеlementи в резултат на проблеми с храненето в старческа възраст, при диети за намаляване на теглото, безапетитие, хроничен алкохолизъм, реконвалесценция, по време или след лечение с цитостатици и широкоспектрни АБС.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. Supradyn се назначава в *ДД* 1 ефервесцентна таблетка след предварителното им разтваряне в чаша със 150 до 200 ml вода.

Противопоказания: Комедикация с препарати, съдържащи витамини А и D; свръхчувствителност към някоя от съставките, хиперкалциемия, БН.

SUPRAVIT ACTIVE® (Kendy) – ефервесцентни таблетки (оп. 20 бр.). ХД, съдържаща поливитамины, минерали и олигоелементи съобразена с ДФН.

Показания: Хипо- и авитаминози; в комплексното лечение на инфекциозни, психични, ССЗ; физическа и умствена преумора; СЧ нарушения; хроничен алкохолизъм, алкохолен неврит; силен стрес; фебрилитет; хиперпаратиреодизъм; ЗД; продължителна орална терапия с широкоспектрни АБС.

Приложение: Supravit се прилага орално след разтваряне в чаша с вода. За деца над 12 г. *ДД* е 1 таблетка, а възрастни – от 1 до 2 таблетки.

SUPRAVIT CaMgZn + vitamin D₃ + vitamin C® (Kendy) – ефервесцентни таблетки с лимонов вкус (оп. 20 бр.). ХД, съдържаща 250 mg калций, 100 mg магнезий, 10 mg цинк, 300 UI витамин D₃ и 100 mg витамин С. Повишава устойчивостта на организма срещу инфекциозни и възпалителни процеси. *ДД* е 1 таблетка, предварително разтворена в 200 ml вода, 1–3 пъти на ден.

TRIOVIT® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули (оп. 30 бр.), съдържащи 10 mg бета-каротин, 40 mg токоферол, 100 mg аскорбинова киселина и 0.05 mg селен. ▲ Четирите съставки на Triovit *притежават антиоксидантна активност*, поради което потискат образуването на свободни кислородни радикали (АФК). Продуктът предотвратява оксидирането и пероксидирането на полиненаситените мастни киселини, влизащи в състава на фосфолипидните мембрани. Повишава плазмените нива на HDL и потиска окислението на LDL.

Показания: Дефицит на токоферол, аскорбинова киселина и селен в храната; психическо и физическо натоварване; отслабване на имунитета у ПНВ; увеличено образуване на АФК, свързано с тютюнопушене, облъчване с УВЛ; замърсяване на околната среда.

Приложение: На възрастни и деца над 15 г. Triovit се предписва в ДД 1–2 капсули с вода след хранене в продължение на 2 мес. Препоръчва се да се провеждат 2–3 лечебни курса годишно. В капсулите Triovit няма захароза и те могат да се приемат от пациенти със ЗД.

Нежелани реакции: Ако капсулите се приемат на гладно, пациентите могат да изпитат чувство на тежест и оригване. Капсулите Triovit съдържат оцветителите Е122 и Е124, които понякога предизвикват алергични реакции. При продължителна употреба бета-каротинът може да причини безвредно жълто оцветяване на кожата.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя съставка на Triovit.

VITASLIM VITAMINS® (Biofar Lab.) – капсули 680 mg (оп. 30 бр.). Представява ХД, която съдържа рационално подбрани 12 водно и мастно разтворими витамини, 10 минерали и олигоелементи (калций, магнезий, манган, желязо, цинк, селен, мед, хром, флуор, йод) и коензим Q₁₀ (антиоксидант, забавящ стареенето), съобразени с ФДН. Препаратът е произведен по съвременната технология "Iscaps" за влагане на течни субстанции без термична обработка в твърди желатинови капсули. Отличава се със значителна перорална бионаличност. Не съдържа консерванти.

Подходящ е при хора от различни възрасти с цел профилактика на поливитаминен и минерален дефицит, зрителни нарушения, намаляване на риска от ССЗ, онкологични, кръвни и други хронични заболявания, за оптимален растеж и развитие на децата. Препоръчва се също при спортисти, бременни жени и жени, които кърмят, а също при ПНВ (отслабва остеопоротичния риск).

Препоръчвани ДД: възрастни – 1 до 2 капсули; деца над 3 г. – 1 капсула (капсулите при малки деца трябва да се разкъсат и съдържимото им да се излее в 1 супена лъжица вода или плодов сок).

VITA-VIM® за деца от 4 до 12 г. (Софарма АД – Jamieson Lab.) – желирани дъвчащи се таблетки (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща: ретинол – 480 mg, аскорбинова киселина 100 mg, токоферол – mg, пиридоксин – 1 mg, пантотенова киселина – 10 mg, никотинамид – 10 mg, холекалциферол – 10 mcg и желязо – 5 mcg. Симулира нормалното развитие на костите, хрущялите, зъбите и венците и подпомага физическото и умствено благосъстояние на децата. Приема се в ДД 1 таблетка, която може да се сдъвче или да се остави да се разпадне в устата.

VITA-VIM® за деца над 12 г. (Софарма АД – Jamieson Lab.) – желирани капсули (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща 9 витамина, извлечени от домати, моркови, спанак и червена боровинка: ретинол – 530 mcg, токоферол – 6.7 mg, аскорбинова киселина – 60 mg, фолиева киселина – 300 mcg, никотинамид – 6 mg, пиридоксин – 2 mg, цианокобаламин – 6 mcg, пантотенова киселина – 9 mg и холекалциферол – 10 mcg. Предназначен е да компенсира хранителния дефицит, често срещан у подрастващите. Приема се по 1 капсула на ден.

VITA-VIM® за жени (Софарма АД – Jamieson Lab.) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД за жени, съдържаща 20 водно- и мастно-разтворими витамини, микроелементи, минерали и фитоекстракти (от броколи и червена боровинка). Продуктът подпомага психическото и физическото здраве на жената, стимулира имунната система, опорно-двигателния апарат и уринарния тракт. Приема се в ДД 1 таблетка.

ДОПЕЛХЕРЦ АКТИВ ВИТАМИНИ А–Я С ЛУТЕИН (Queisser Pharma GmbH & Co.) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД с рационално подбрани витамини, минерали и олигоелементи, съобразени с повишените ДФН на организма при стрес и физическо натоварване. ДД при възрастни е 1 таблетка с течност.

МАРСИАНЦИ® (Walmark) – сироп 150 ml за деца над 1 г. (оп. 1 бр.). Марсианци сироп е ХД. Представява комплекс от витамини и минерали, важни за физиологичния растеж, здравословното развитие и жизненост на детето. Препаратът е за деца навършили 1 г. и е с вкус на портокал. Укрепва имунната система, стимулира жизнеността и общото състояние. ДД за деца от 1 до 3 г. е 5 ml сироп. ДД за деца над 3 г. и възрастни е до 10 ml сироп.

МАРСИАНЦИ ИМУНОАКТИВ® (Walmark) – таблетки за смучене с ягодов вкус (оп. 80 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: витамини (А 800 mcg, В₁ 1.1 mg, В₂ 1.4 mg, В₃ 16 mg, В₅ 6 mg, В₆ 1.4 mg, В₉ 200 mcg, В₁₂ 2.5 mcg, С 80 mg, D₃ 5 mcg, Е mg), бета-глюкан 30 mg, йод 150 mcg, лизин 20 mg, шипка (плод) 10 mg и цинк 5 mg. ДД за деца > 3 г. е 1 таблетка.

МАРСИАНЦИ С ПРЕБИОТИЦИ® (Walmark) – таблетки за смучене за деца с вкус на горски плодове (оп. по 30 и 100 бр.). ХД, съдържа в 1 таблетка: олигозахариди – 500 mg витамин А – 0.2 mg, витамин В₁ – 0.3 mg, витамин В₂ – 0.4 mg, витамин В₃ (никотинамид) – 4 mg, витамин В₅ (калциев пантотенат) – 1.5 mg, витамин В₆

– 1 mg, витамин B₁₂ – 1 mcg, витамин C – 50 mg, Витамин D – 5 mcg, Витамин E – 4 mg, фолиева киселина – 90 mcg, биотин – 6 mcg, йод – 70 mcg, калций – 10 mg, цинк – 2,5 mg, желязо – 3,5 mg, флуор 250 mcg хром – 7,5 mcg и селен – 10 mcg. ДД е 1 таблетка по време на хранене. Таблетката се смуче или се оставя бавно да се стопи в устата.

A12 МИНЕРАЛНИ ДОБАВКИ

A12A Калций

A12AA Калций-съдържащи препарати

CALCIUM GLUCONICUM SOPHARMA (АТС код: A12AA03) (Софарма АД) – инжекционен разтвор за i.v. приложение 0,894% 10 ml в ампули (оп. 5 и 50 бр.). Продуктът съдържа 89.4 mg Ca²⁺/ml, еквивалентно на 2.23 mmol/l. **ДФН от калций** варират между 200 и 250 mg. ▲ Нормалната плазмена концентрация на калций варира от 2.25 до 2.75 mmol/l, респ. около 10 mg/dl. Калций се намира в най-големи количества в костите и зъбите (99%) под формата на хидроксиапатит и много по-малко – в екстрацелуларната течност и клетъчната цитоплазма. Различни фактори могат да доведат до хипокалциемия, проявяваща се с парестезии, повишена нервно-мускулна възбудимост, конвулсии, тетания, остеопороза. Поддържането на физиологичните плазмени концентрации на калций се регулира от паратиреоидния хормон, калцитонина и витамин D. В зависимост от метаболизма на витамин D, рН на чревното съдържимо и диетата само около 20–30% от орално приетия калций се резорбира. Резорбцията на калциевите препарати намалява при хипохлоремия. Като оралният така и парентерално въведения калций се свързват с плазмените протеини в 45%. Около 20% от препаратите се елиминират с урината и в 80% – с фекалиите. ▲ Калциевият йон има важна физиологична роля и е необходим за морфологичния и функционален интегритет на нервната, мускулната и скелетната система. Той е необходим за нормалната функция на CCC, бъбреците, дихателната система, костите, кръвната коагулация, мембрания клетъчен пермеабилитет. Калций има противовъзпалителен, противоалергичен и хемостатичен ефект.

Показания: Остра хипокалциемия или хипокалциемична тетания, тежка хиперкалиемия и хипермагнезиемия.

Приложение: Инжектира се бавно венозно със скорост 1 ml/min в легнало положение на пациента. На възрастни с тежка хипокалциемия и хипокалциемична тетания се прилагат 10 ml (2,2 mmol Ca) като при необходимост дозата може да се повтори. При хиперкалиемия и хипермагнезиемия дозата варира от 10 до 20 ml (респ. 2.2 до 4.5 mmol Ca) бавно венозно.

Взаимодействия: Резорбцията на калций намалява от кофеин, никотин, антиациди и се увеличава от естрогени, ретинол, калциферол, магнезий.

Нежелани реакции: Запек, ксеростомия, цефалгия, безпокойство, жажда, анорексия, депресия, метален вкус, обща слабост. При бързо i.v. въвеждане може да се наблюдава гадене, повръщане, диария, колапс. НЛР обикновено се наблюдават при предозиране на препаратите или у пациенти с *млечно-алкален синдром*, атеросклероза, тромбози, хиперкалциемия, СН, нефролитиаза, костни неоплазми; комедикация със СГ (поради повишен аритмогенен риск).

Противопоказания: Свръхчувствителност към калций, хиперкалциемия, хиперкалциурия, калциево-оксалатна нефролитиаза, саркоидоза, БН, комедикация със СГ.

CALCIUM-MAGNESIUM-ZINC® (Walmart) – таблетки, съдържащи по 333,3 mg Ca²⁺, 133 mg Mg²⁺ и 8,3 mg Zn²⁺ (оп 100 бр.). ХД, показана за профилактика на деминерализация на костите и остеопороза. ДД за възрастни: 1 до 2 таблетки.

CALCIUM PHOSPHO C® (АТС код: A12AA20) (Софарма АД) – филмирани таблетки (оп. по 10 и 30 бр.). В 1 таблетка се съдържат общо 270 mg калций и 20 mg витамин C. ▲ Метаболизмът на калция и фосфора се регулира от паратхормона, калцитонина и калциферола. Калций участва в регулацията на мембрания пермеабилитет, нервно-мускулна възбудимост, коагулацията. Фосфорът, респ. фосфатите са важни за биосинтеза на макроергични съединения (АТФ, креатинфосфат). Аскорбиновата киселина изпълнява важна роля в биосинтеза на стероидни хормони, адреналин, колаген. Проявява антиоксидантна активност.

Показания: Хипокалциемия, алергична предиспозиция, остеомаляция, остеопороза, реконвалесценция след фрактури, бременност, лактация; след продължителна терапия с ГКС.

Приложение: При възрастни препаратът се назначава в доза 1 до 2 таблетки 3 до 4 пъти дневно. При деца над 6 г. – по 1 таблетка 2 до 4 пъти на ден.

Взаимодействия: Калциевите йони са синергисти на СГ и потенцират тяхното действие. Калций отслабва ефекта на местните анестетици. С тетрациклините той образува нерезорбируеми хелатни комплекси. При комедикация с барбитурати калциевите йони намаляват екскрецията им и засилват тяхното хипнотично и токсично действие. При лечение с препаратите се препоръчва периодично мониториране на плазмените нива на калций и фосфати, а също – изследване функционалното състояние на бъбреците. При пациенти с нарушения в кръвосъсирването е необходим контрол на хемокоагулационния статус. При болни от ЗД е нужно по-често проследяване на кръвната захар.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане. **Противопоказания:** Тромбофлебит, повишена съсирваемост на кръвта, хиперкалциемия, атеросклероза, ИБС, МСБ, ХБН, тежки чернодробни увреждания, болни с изкуствени сърдечни клапи, нефролитиаза с хипероксалурия, таласемия, пациенти с дефицит на Г6ФД в еритроцитната мембрана.

CALCIUM-SANDOZ FORTE® (АТС код: A12AA04) (Novartis Pharma) – ефервесцентни таблетки, съдържащи 500 mg йонизиращ се калций под форма на глюконат и карбонат (оп. по 10 и 20 бр.). ▲ Калций участва в образуването на костната тъкан, процеса на кръвосъсирване, провеждането на нервните импулси, сърдечните съкращения.

Показания: Остеопороза от различен произход (постменопаузална, сенилна, свързана с продължително лечение с ГКС, имобилизация, след гастректомия); профилактика на пре- и постменопаузална деминерализация на костите, рахит и остеомаляция (като помощно средство); латентно протичаща тетания; бременност, кърмене; в детската възраст; алергични реакции.

Приложение: Приема се *орално* в ДД 1–2 таблетки в чаша вода. При тежки случаи през първите няколко седмици могат да се предпишат до 4 таблетки на ден (респ. 2 g калций).

Нежелани реакции: Метеоризъм, диария; намаляване резорбцията на флуорохинолони, тетрациклини, феросоли.

Противопоказания: Хиперкалциемия, хиперпаратиреоидоза, плазмоцитом, костни метастази, ХБН, хиперкалциурия.

IDEOS® (АТС код: A12AA00) (Laboratories Innotech International) – дъвчащи таблетки, съдържащи калций 500 mg, еквивалентен на 1250 mg калциев карбонат и холекалциферол 400 IU (оп. по 30 и 60 бр.). ХД. Прилага се за профилактика и лечение на витамин D и калциев дефицит; в допълнение на специфичната фармакотерапия на остеопороза при пациенти с висок риск от развитие на хиповитаминоза D и калциева недостатъчност. Приема се по 1 таблетка два пъти дневно.

MEGA CAL™ (Софарма АД – Jamieson Lab.) – таблетки, съдържащи 650 mg лесно усвояем калций (оп. 120 бр.). ХД. Поддържа костната система. Препоръчва се като допълващо терапията средство *при остеопороза* в ДД 1 таблетка.

A12AX Комбинирани препарати с витамин D и други лекарства

CALCIUM & COLECALCIFEROL (АТС код: A12AX00)

● **Kalcipos-D forte®** (Meda AB) – таблетки за дъвчене, съдържащи калциев карбонат, еквивалентен на 500 mg калций и 800 IU холекалциферол в бутилки (оп. по 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100 и 180 бр.). ● **Tevacarbovit® 1000 mg/880 IU** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки за дъвчене и смучене, съдържащи 1000 mg калций и 880 IU витамин D₃, еквивалентни на 22 mcg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Tevacarbovit® 500 mg/440 IU** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки за дъвчене и смучене, съдържащи 500 mg калций и 440 IU витамин D₃, еквивалентни на 11 mcg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.).

Показания: *Профилактично* при рахит, бременност и кърмене, кариес на зъбите, пародонтити; фрактури на костите, допълваща терапия при остеопороза (вкл. постклимактерична) и остеомаляция; екземи, алергични реакции.

Приложение. На възрастни се назначава в ДД 1 един или два пъти на ден преди хранене.

Противопоказания: Тежко УБФ. Трябва да се отчита възможността от предозиране на витамин D.

A12B Калий

A12BA Калий-съдържащи препарати

KALINOR® (АТС код: A12BA30) (Abbot GmbH & Co.KG) – ефервесцентни таблетки, съдържащи калиев цитрат 2,17 g и калиев хидрогенкарбонат 2,057 g (оп. 15 бр.). ▼ Kalinor се резорбира в горната част на СЧТ. Около 30 min след приемането му в доза 1 таблетка (= 40 mmol K⁺) плазменото ниво на K⁺ се повишава с 0,5–1 mmol/l.

Показания: Хипокалиемия, вкл. фармакогенна (свързана с предозиране на СГ, салидиуретици, ГКС); профилактика на хипокалиемия при кетоацидоза; вторична профилактика на нефролитиаза.

Приложение. Kalinor® се прилага в доза по 1 таблетка на ден. Таблетката се разтваря в 150–200 ml вода или плодов сок и се изпива в продължение на 10–15 min.

Взаимодействия: Комедикацията със СГ намалява тяхната терапевтична ефективност. Калий-запазващите диуретици, НСПВЛ и АСЕ инхибитори намаляват уринната екскреция на K⁺ и могат да предизвикат хиперкалиемия, която се наблюдава по-често у пациенти с БН.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгия, флатуленция, диария, сърбеж; при *предозиране* – хиперкалиемия (брадикардия, АВ блок, камерно мъждене, високи Т-вълни, разширяване на QRS-комплекса, хипотензия, парестезии, обърканост). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, дехидратация, хиперкалиемия, БН, болест на Адисон.

POTASSIUM ASPARTATE & MAGNESIUM ASPARTATE (АТС код: A12BA51)

● **Pamaton®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки, съдържащи по 166 mg калиев аспартат и 175 mg магнезиев аспартат (оп. 50 бр.). ● **Panangin®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 158 mg калиев аспартат и 140 mg магнезиев аспартат (оп. 50 бр.). ▲ Калиевият и магнезиевият йони участват в молекулярния механизъм на мускулните съкращения. В патогенезата на много ССЗ (АХ, ИБС, ритъмните нарушения, повишена тромбоцитна агрегация) участва и дефицитът на тези йони. Като ендегенна субстанция аспарагиновата киселина улеснява транспорта на K⁺ и Mg²⁺ в кардиомиоцитите и подобрява миокардния метаболизъм, повишава оползотворяването на кислород и засилва клетъчния биосинтез на макроергични фосфати.

Показания: Хипомагниезимия, хипокалиемия, продължително повръщане и профузна диария; като адитивна терапия при сърдечни аритмии (тахикардия, камерна екстрасистолия), особено тези, свързани с дигиталисова интоксикация, перикардни кръвоизливи и др.; стенокардия; постинфарктни състояния; продължително повръщане и профузна диария.

Приложение: Обичайната доза за възрастни е 2 таблетки 3 пъти на ден, като в тежки случаи се приемат по 3 таблетки 3 пъти дневно в продължение на 7 дни. ПД е 1 таблетка 3 пъти на ден.

Нежелани реакции при бързо i.v. вливане: Затопляне на главата, дразнене на венозната стена. **Противопоказания:** Анурия, остра БН, хиперкалиемия.

POTASSIUM CHLORIDE (АТС кодове: A12BA01 и B05XA01)

● **Kalium chloratum Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 1.5 g/10 ml в ампули (оп. по 5 и 50 бр.).

● **Kalium Chlorid 14.9%** (B. Braun Melsungen AG) – инжекционен разтвор 14.9% 10 ml в ампули (оп. 20 бр.).

▲ Хиперкалиемията, която се наблюдава след прилагане на калиеви препарати, води до понижаване на мембранный потенциал на покой. *Калиевите йони са антагонисти на калциевите*, респ. на СГ.

Показания: Аритмии, свързани с дигиталисова интоксикация и хипокалиемия; загуба на K⁺ при продължителна терапия с кортикостероиди, ацетазоламид*, салуретици или при повръщане и диарии, придружени от голяма загуба на течности и електролити.

Рискова категория за бременност: А.

Приложение: За венозна инфузия се използват 0,3 до 0,5% разтвори на калиев хлорид в 5% глюкоза. За 24 h могат да се въведат до 1500 ml от приготвения по този начин разтвор, като за 1 h се въвеждат до 500 mg калиев хлорид. През няколко часа се контролират плазмените нива на K⁺ (референтни стойности 3,5 до 5,5 mmol/l). *Орално* препаратът се приема по 1 g 3 до 5 пъти на ден (1 g K⁺ = 13,2 mmol).

Нежелани реакции. При бързо венозно въвеждане на разтвори на калиев хлорид се развиват тежки нарушения в сърдечната дейност. Хиперкалиемията, която се наблюдава след прилагане на калиеви препарати, води до понижаване на мембранный потенциал на покой и понижаване наклона на кривата на АП на миокардните клетки във фаза 4. Ранен признак на *калиева интоксикация* са парестезиите. **Противопоказания:** БН, язвена болест, хиперкалиемия.

A12C Други минерални добавки

A12CB Цинк-съдържащи препарати

ZINCOROTAT RENANTOS® (Renantos Pharmavertriebsgesellschaft GmbH) – таблетки, съдържащи 25 mg цинк под форма на оротат (оп. 100 бр.). ХД, показана при цинков дефицит. Препоръчваната ДД за възрастни и деца над 12 г. е 12.5 до 25 mg, а за деца от 6 до 11 г. – 12.5 mg. Таблетките се приемат в интервала между храненията с чаша вода.

A12CC Магнезий-съдържащи препарати

BIOLECTRA

● **Biolectra Magnesium®** (Ведра Интернешънъл АД) – твърди капсули и гранули по 300 mg (оп. по 10, 20 и 40 бр.).

● **Biolectra Magnesium 300 direct®** (Либра ЕАД) – гранули 300 mg в сашета (оп. по 20, 40 и 100 бр.). ● **Biolectra Magnesium forte®** (Либра ЕАД) – ефервесцентни таблетки 243 mg (оп. 20 бр.). ● **Magnesium 365 fortissimum®** (Либра ЕАД) – ефервесцентни таблетки 365 mg (оп. по 20 и 40 бр.). Представяват ХД, предназначени да *компенсират липсата на магнезий* в организма. ДД за възрастни е 1 таблетка 1–2 пъти на ден.

DIABEKAN® (Fortex) – капсули (оп. 30 бр.). Представява ХД, препоръчвана при пациенти със ЗД тип 2. В 1 капсула се съдържат: изсушен воден екстракт от цейлонска канела 200 mg, магнезий 62.5 mg и хром 0,1 mg. Благоприятно повлиява липидния статус. ДД е 1 капсула с достатъчно вода сутрин преди закуска.

MAGNESIUM ASPARTATE – INN (АТС код: A12CC05)

● **Magnerich®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Магнезиевите йони възпрепятстват навлизането на калциевите йони през пресинаптичната мембрана, намаляват екзоцитозата на АСh и потискат нервномускулното провеждане. Мембранната натриево-калиева аденозинтрифосфатаза в миокарда е магнезий-активируема. Вероятно чрез освобождаване на простагландини магнезият *потиска тромбоцитната агрегация*. Magnerich се прилага като адювантна терапия при сърдечни ритъмни нарушения, магнезиев дефицит при небалансирани диети, бременност, кърмене, хроничен алкохолизъм, чернодробна цироза, нощни спазми (кramпи) на подбедриците, мигалгии, за профилактика на калциево-оксалатна литиаза, тромбоемболичната болест; пациенти, прекарвали ОМИ. На възрастни препаратът се назначава *орално* от 500 до 2000 mg/8 h в продължение на 1 мес. Таблетките се приемат с малко вода *след хранене*.

MAGNE B₆ (АТС код: A12CC30) (Санофи-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи магнезий 48 mg и пиридоксин 5 mg (оп. 50 бр.). Продуктът съчетава действието на пиридоксина (витамин B₆) с това на магнезиевите йони, които участват в много ензимни реакции. Магнезиевите йони намаляват невронната възбудимост и невромускулното провеждане. При плазмени концентрации на Mg²⁺ <17 mg/l (респ. 0,7 mmol/l) съществува магнезиев дефицит, който се манифестира с мускулна слабост и тремор, тетания, атаксия, хиперрефлексия, раздразнителност и безсъние, аритмия с екстрасистолия или тахикардия, СЧ смущения, диария. **Magne B₆** е показан е при магнезиев дефицит. На възрастни

Magne В₆ се предписва орално в ДД 6 таблетки. ДД се разделя на 2–3 приема по време на хранене. Може да предизвика СЧ колики, диария. Препаратът е противопоказан при КК под 30 ml/min и при комедикация с фосфати, калциеви соли, флуорохинолони или тетрациклини.

MAGNESIUM CITRATE (АТС код: A12CC04)

● **Magnesium Diasporal® 300** (Protina Pharmazeutische Gesellschaft GmbH) – гранули 5 g за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 20 бр.). Всяко саше съдържа 300 mg магнезий. ● **Magnesium Diasporal® 400** (Protina Pharmazeutische Gesellschaft GmbH) – прах 6.3 g за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 20, 50 и 100 бр.). Всяко саше съдържа по 400 mg магнезий. Показан при недостиг на магнезий, проявяващи се често в схващане на прасците. При възрастни се приема в ДД 1 саше (съдържимото му се разтваря предварително в около 150 ml плодов сок, чай или вода).

MAGNESIUM OROTATE (АТС код: A12CC09)

● **Magnerot®** (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – таблетки 500 mg, еквивалентен на 32,8 mg Mg²⁺ (оп. по 50, 100 и 200 бр.). ▼ Общото количество магнезий в организма на възрастен човек е около 25 mg, от което 60% се намират в костите, 39% в черния дроб, мускулите, мозъка, около 1% в екстрацелуларното пространство и 0,5% в плазмата. Средната плазмена концентрация е 0,84 mmol/l, а СПП е 25–35%. При обикновен хранителен режим се резорбират 35–40% от приетия магнезий. При магнезиев дефицит обаче резорбцията се засилва. *При едновременно приложение с оротова киселина, както е при препарата Magnerot, магнезиевата резорбция значително се улеснява.* ▲ Магнезиевите йони пречат на навлизането на калциевите йони през пресинаптичната мембрана, намаляват екзоцитозата на АСн и потискат тромбocитната агрегация. Мембранната натриево-калиева аденозинтрифосфатаза в миокарда е магнезиево-активируема. Оротовата киселина активира магнезия в клетката, като по този начин се избягват приемането на високи дози и съпътстващите ги диарии. Самата оротова киселина действа анаболно и хепатопротективно, а също понижава плазмените нива на холестерол, триглицериди, LDL и VLDL. По време на бременност и кърмене потребността от магнезий се увеличава. Магнезиевият дефицит у бременни може да предизвика преждевременна родилна дейност и гестози (вкл. прееклампсия – “магнезиева исхемия” при бременност). При бременни пациентки с бронхиална астма, използващи β₂-адреномиметици като бронходилататори, магнезиевите препарати са най-подходящите токолитичи.

Показания: Кардиоваскуларни и нервномускулни нарушения, свързани с магнезиев дефицит (сърден инфаркт, ритмни нарушения, ИБС, мускулни крампи), нарушен липиден обмен; при заплаващ аборт и преждевременно раждане, профилактика на прееклампсия и еклампсия, дефицит на магнезий при бременност и кърмене.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) Началната орална доза Magnerot, необходима за възстановяване на магнезиевите депа, при възрастни е 1000 mg/8 h в продължение на 1 седмица, след което се преминава на ПД – 500 mg/12 h. (2) При *нощни крампи* на мускулите на подбедриците препаратът се назначава вечер в ДД от 1000 до 1500 mg. (3) При субституиращо лечение на магнезиев дефицит при бременни се препоръчва по 500 mg Magnerot дневно. (4) При *заплаващ аборт и преждевременно раждане* р.о. (500 до 1000 mg 1 до 3 пъти на ден) най-често се предхожда от i.v. на магнезиев сулфат. (5) За профилактика на прееклампсия и леки форми на еклампсия ДД е 500 до 1500 mg. Продължителността на лечението е над 6 седмици. Таблетките Magnerot се поглъщат с малко течност.

Приложение: При деца над 6 г. ДД Magnerot варира от 500 до 1500 mg.

Взаимодействия. Магнезиевите препарати засилват нервно-мускулния блок, предизвикан от нервно-мускулни блокери. Калций, респ. калциевите соли са антагонисти на магнезия. Магнезият може да намали резорбцията в СЧТ на тетрациклините, натриеви флуорид или железните препарати. За да се избегнат тези нежелани взаимодействия, интервалът между приемите на отделните препарати трябва да е поне на 3 h. По време на терапия с Magnerot трябва да се избягва консумацията на алкохол, тъй като той потиска резорбцията и засилва реналната екскреция на магнезий. При продължителна терапия със СГ, аминоксиди, лаксативни препарати, диуретици, инсулин и ГКС се засилва елиминирането на магнезий, което изисква субституираща терапия с магнезиеви препарати. Витамин D стимулира задържането на калций и може да наруши магнезиевия баланс. Подобен е ефектът и при продължително излагане на тялото на въздействието на слънчеви лъчи. Естроген-съдържащите лекарствени продукти често водят до понижаване на серумното магнезиево ниво. При повишена консумация на мазнини и белтъци се потиска резорбцията на магнезий, а неговото излъчване през СЧТ се увеличава. Повишената консумация на безалкохолни напитки, съдържащи фосфати, също намалява вноса на магнезий в организма. Реналната екскреция на магнезий се повишава при увеличен прием на натрий (напр. при прекомерно солева диета). При стресово натоварване от всякакъв вид и преди всичко при шумови въздействия ФДН от магнезий се повишават.

Нежелани реакции: Диария при високи ДД, което се овладява с намаляване на ДД. **Противопоказания:** Брадикардия, AV блок, брадиаритмия, myasthenia gravis, нарушения в бъбречната функция, калциево-магнезиево-амониевофосфатна литиазна диатеза.

MAGNESIUM SULFATE (АТС код: A12CC02)

● **Cormagnesin® 200** (АТС код: A12CC02) (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – инжекционен разтвор 200 mg/10 ml в ампули (оп. по 10 бр.). В 10 ml препаратът съдържа 1 g магнезиев сулфат (респ. 8,3 mmol магнезий = 16,6 mval = 201,9 mg). ● **Cormagnesin® 400** (АТС код: A12CC02) (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – инжекционен разтвор 400 mg/10 ml в ампули (оп. по 10 бр.). В 10 ml има 2 mg магнезиев сулфат (респ. 16,6 mmol магнезий = 33,2 mval = 403,8 mg). ▲ Магнезият участва в повече от 300 ензимни реакции, регулиращи обменните процеси. Той е физиологичен антагонист на калция. Магнезиевите йони възпрепятстват навлизането на калциевите йони през пресинаптичната мембрана, намаляват

екзоцитозата на ACh и потискат нервно-мускулното провеждане. Мембранната натриево-калиева аденозинтрифосфатаза в миокарда е магнезиев-активируема. Вероятно чрез освобождаване на простагландини магнезият потиска тромбоцитната агрегация. Приет орално магнезиевият сулфат дисоциира бързо в СЧТ с образуване на йони (магнезиеви, сулфатни), които имат слаба резорбция, повишават осмотичното налягане, извличат течности и увеличават чревното съдържимо. Това дразни механорецепторите и засилва чревната перисталтика (очистителен ефект), който се проявява при концентрация на препарата в чревния лумен около 3–4%.

Показания: Парентерално при магнезиев дефицит, проявяващ се с нарушения във функциите на скелетните мускули и миокарда; сърдечни аритмии (особено надкамерни или възникващи като усложнения при терапия с ААП, СГ, диуретици и ГКС); хипертонични кризи със симптоми на мозъчен оток, инфаркт на миокарда; за профилактика на хипомагнезиемия при непълноценно и небалансирано хранене, при продължителна хормонална контрацепция или диуретична терапия, при хроничен алкохолизъм; бременност, стресови състояния. Орално (противопоказан при бременност!) при интоксикации (с алкалоиди, барбитурати, бариери соли), упорита констипация (вж. гл. А06АD).

Рискова категория за бременност: В (при парентерално приложение).

Приложение: Магнезиевият сулфат се инжектира мускулно или бавно венозно в ДД 1 или 2 г. При венозно приложение първите 3 ml се въвеждат за 3 min. Препаратът се инжектира през 1 или 2 дни в продължение на няколко седмици (но не по-кратко от 1 седмица).

Нежелани реакции: При бързо венозно приложение са наблюдавани повръщане, световъртеж, безпокойство, а при предозиране – брадикардия, артериална хипотония, ритъмни нарушения, диспнея, засилена диуреза, седация, сънливост, наркотичен ефект. При потискане на дишанията венозно се въвеждат 5 до 10 ml 10% калциев хлорид. **Противопоказания:** Брадикардия, АВ блок, калциево-магнезиева и амониофосфатна нефропатия, тежка БН (серумен креатинин над 4 mg%), myasthenia gravis; комедикация с анксиолитици, барбитурати и морфиномиметици поради риск от потискане на дишането.

A12CE Селенови препарати

SELEN – таблетки (Walmart) 100 mcg (оп. 30 бр.) и капсули 50 mcg (ABO Pharma) (оп. 30 бр.). Селенът влиза в структурата на глутатиона – най-мощният ендегенен антиоксидант. Селеновият дефицит води до намаляване на антиоксидантната способност на организма, което на свой ред улеснява развитието на дегенеративни ставни, респираторни и ССЗ (особено ритъмни нарушения), а също стимулира туморогенезата. Продуктът е ХД, използвана като подпомагащо средство при ставни, респираторни и ССЗ в ДД 50–100 mg в 1 прием.

SODIUM SELENITE – INN (АТС код: A12CE02)

● **Cefasel®** (Cefak KG) – таблетки 0,1 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.); капки за р.о. приложение с концентрация 0,1 mg/ml във флакони по 50 и 100 ml; разтвор за инжектиране 0,1 mg/1 ml в ампули (оп. по 10, 50 и 100 бр.). Cefasel представлява минерална БАД. Показан е при селенов дефицит, който не може да бъде компенсиран с подходяща диета. Селенов дефицит може да се развие при панкреатит, болест на Крон, улцерозен колит, БН, неправилно или непълноценно хранене (напр. при пациенти на хемодиализа или парентерално хранене). Орално се приема в доза 1 таблетка или 30 к (= на ден 0,1 mg) продължително време. В същата ДД може да се въвежда венозно или след разреждане с физиологичен разтвор – инфузионно. МДД е 0,3 mg селен. Не трябва да се смесва *in vitro* с витамин С.

A14 АНАБОЛНИ ПРЕПАРАТИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

A14A Анаболни стероиди

A14AA Андростанови производни

METANDIENONE* – INN (АТС код: A14AA03): таблетки 10 mg (оп. 100 бр.). ▲ Метандиенон е стероид с анаболна активност. Той стимулира биосинтеза на протеини в организма, позитивира азотния баланс, увеличава т.м., подобрява общото състояние на организма.

Показания: Състояния на реконвалесценция след тежки инфекции, операции, раждане, кахексия, след облъчване, отпадналост при ПНВ, остеопороза, неправилно образуване на калус след фрактури, увреждане на костите, в комплексната терапия на пародонтозата, нефроза, смущения в растежа на кърмачета и по-големи деца, варикозни язви на подбедрицата, изгаряне, измръзване, миокарден инфаркт.

Приложение: При възрастни метандиенон се приема орално в начална ДД 10 mg и ПД 5 mg/24 h, в продължение на 4–8 седмици. При деца той се предписва орално в следните ДД: 1 до 2 г. – по 40 mcg/kg; 3 до 6 г. – 0,5 до 1 mg; 7 до 14 г. – 1 до 2 mg. На деца той не трябва да се прилага по-продължително време от 28 дни поради риск от затваряне на епифизите на дългите кости. При необходимост повторен курс се провежда след пауза от 30–45 дни.

Нежелани реакции (при продължителна терапия – хирзутизъм и задебеляване на гласа, нарушения в менструалния цикъл, преждевременно затваряне на епифизите на дългите кости, холестатичен иктер, еуфория, позитивиране на бромсулфалеиновата проба, хепатотоксичност. **Противопоказания:** Простатен карцином, бременност, БН, спортисти.

A14AB Естронови производни

NANDROLONE DECANOATE – INN (АТС код: A14AB01)

● **Retabolil®** (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ▲ Нандролон е производно на 19-нортестостерона с изразена анаболна и силно намалена андрогенна активност. Той позитивира азотния баланс, увеличава т.м., подобрява апетита и ускорява възстановяването на нормалната физическа сила на пациента.

Показания: За възстановяване на белтъчния дефицит при тежки наранявания и големи операции; за антагонизиране на катаболните ефекти, наблюдавани при дълготрайна терапия с ГКС; отрицателен азотен баланс у ПНВ или при кахексия; сенилна остеопороза и забавено зарастване на фрактури; за подобряване на жизнения тонус, настроението и апетита; при иноперабилен карцином на млечната жлеза; като допълващо (адювантно) средство при масивна лъчева терапия; безапетитие при деца; дебилни деца с аномалии в развитието; недоносени деца; стенокардия в климатска.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Нандролон се инжектира мускулно в доза 25 mg/седмично, а при костни метастази – 50 mg/седмично. Седмичната доза за новородени е 5 mg, а за по-големи деца – от 10 до 25 mg i.m.

Нежелани реакции: Вирилизация при жени, преждевременно затваряне на епифизите на дългите кости и спиране на растежа при деца. **Противопоказания:** РПЖ, РМЖ, бременност, УЧФ, спортисти.

A16 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА И МЕТАБОЛИЗМА

A16AA Аминокиселини и деривати

ADEMETIONINE – INN (АТС код: A16AA02)

● **Transmetil® 500** (Abbott GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви таблетки 500 mg (оп. 10 бр.); лиофилизат 500 mg във флакони по 5 ml (оп. 5 бр.). ▲ Производно на метионина – предшественик на тиопови съединения (цистеин, таурин, глутатион). Участва в процесите на трансметилиране като донор на метилови групи. Подобрява метаболитните реакции в черния дроб и ставния хрущял. *Потиска биосинтеза на левкотриени.* Притежава известна антидепресивна активност.

Показания: Интрахепатална холестаза, свързана с прецироза и цироза на черния дроб; депресивен синдром, абстинентен синдром, вкл. при хроничен алкохолизъм; остеоартрози.

Приложение: Адеметионинът се прилага *орално, мускулно или венозно* в доза от 200 до 800 mg/12 h.

Противопоказания: I и II триместър на бременността.

ARGININE ASPARTATE – INN (АТС код: A16AA00)

● **Sargenor®** (Екофарм Груп АД) – перорален разтвор в ампули 1 g/5 ml (оп. по 20 и 40 бр.) и ефервесцентни таблетки 1 g (оп. по 10, 20 и 40 бр.).

Рискова категория за кърмене: L3.

Аминокиселината аргинин притежава общотонизиращо действие. Активира обменните процеси и намалява физическата и умствена умора. *Подобрява ерекцията.* Използва се за възстановяване при високи физически и умствени натоварвания, астенични пациенти. При *възрастни* се предписват по 1 g 2–3 пъти на дневно *р.о. преди хранене*. Препоръчват се кратки лечебни курсове.

CYSTEAMINE – INN (АТС код: A16AA04)

● **Procysbi®** (Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.) – стомашно-устойчиви капсули по 25 mg (оп. 60 бр.) и 75 mg (оп. 250 бр.). Цистеаминът намалява натрупването на цистин в левкоцитите, мускулните и чернодробните клетки. Забавя развитието на БН. Показан е при пациенти с *нефропатична цистиноза*. При наскоро диагностицирани възрастни пациенти лечението започва с 1/6 до 1/4 от таргетната ПД, разделена на две равни ЕД през 12 h. Таргетната ПД цистеамин е 1.3 g/m²/24 h. МДД цистеамин за възрастни е 1.95 g/m²/24 h. Може да предизвика: левкопения, анафилактични НЛР, анорексия, халюцинации, главоболие, енцефалопатия, сънливост, гърчове, болки в корема, диспепсия, СЧ улцерации, промяна в цвета на косата, кожни стрии, болки в краката, астения, хиперпирексия, нефротичен синдром, аминотрансферазна елевция. Цистеамин не трябва да се приема с храни, богати на мазнини и протеини, както и със замразени храни (напр. сладолед). Противопоказан е при анамнеза за свръхчувствителност към цистеамин или пенициламин и в лактационния период.

LEVOCARNITINE – INN (АТС код: A16AA01)

● **L-Carnitine*** (Micromed) – капсули 500 mg (оп. 60 бр.). ▲ Аминокиселината левокарнитин (**Vitamin B₁₁**) е азотсъдържаща съставка на мускулите, участваща в окислението и транспорта на дълговерижните мастни киселини. *Влиза в състава на ХД.*

Показания: Мускулна дистрофия и кардиомиопатия, свързани с първичен карнитинов дефицит; субституиращо средство при *системен дефицит на карнитин*, например при болни на хронична хемодиализа.

Приложение: На възрастни се препоръчва в ДД 2 x 500 mg, а за активно спортуващи – 3 x 500 mg.

Нежелани реакции: Понякога – диария (която в хода на терапията отзвучава).

A16AB Ензимни препарати

AGALSIDASE BETA – INN (ATC код: A16AB04)

●**Fabrazyme®** (Genzyme Ltd.) – прахообразна субстанция 35 mg в ампули (оп. 1 бр.). ●**Fabrazyme®** (Genzyme Europe B.V.) – прахообразна субстанция 35 mg в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Разрешени от ЕМА.* Флаконите Fabrazyme се съхраняват при температура от 2 до 8 °C. Приготвяният за i.v. инфузия разтвор може да се съхранява в хладилник при температура 2 до 8 °C в продължение на 24 h. Препаратът е получен по рекомбинантна ДНК-технология от овариални клетки на китайски хамстер. ▼ Площта под кривата плазмена концентрация – време и плазменият клирънс на Fabrazyme, инфузиран венозно на пациенти с болест на Fabry, не нарастват правопрпорционално с повишаване на ДД, което показва, че този продукт, има нелинеарна кинетика. Неговият биологичен полуживот варира от 45 до 105 min. ▲ Fabrazyme представлява *рекомбинантна човешка алфа-галактозидаза А*, която катализира хидролитичното разграждане на гликофинголипидите, вкл. GL-3, и *предотвратява* тяхното натрупване в организма. Болестта на Fabry е свързана с генетично увреждане на Х-хромозомата. Характеризира се с *дефицит на лизозомалния ензим алфа-галактозидаза А*. Това предизвиква прогресивно *натрупване на гликофинголипиди*, особено GL-3 в *капиларния ендотел на бъбреците* и други органи. Заболяването се развива продължително време (понякога десетки години). Клинично то се манифестира с БН, кардиомиопатия и мозъчно-съдови усложнения.

Показания:Субституираща ензимна терапия при пациенти с болест на Fabry, характеризираща се с дефицит на алфа-галактозидаза А.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Fabrazyme се *инфузира венозно*. Разтворите му се приготвят *ex tempore*. Приготвянето на разтворите започва едва след като препаратът, разтворителят (стерилна вода за инжекции) и разредителят (физиологичен разтвор) са престояли в стаята за инфузия 30 min, за да се темперират до стайна температура. Субстанцията от 35 mg във всеки от необходимия брой флакони (обикновено 2 или 3) в съответствие с изчислената ЕД, се разтваря с по 7,2 ml стерилна вода за инжекции. Не трябва да се използва негоден разтворител (с частици или промени в цвета). След разтваряне на субстанцията от 1 флакон може да се аспирират максимално 7 ml разтвор. Изчислената за инфузия ЕД Fabrazyme се разрежда до 500 ml във банка с физиологичен разтвор. Преди това обаче от банката с физиологичен разтвор трябва да се изтегли обем, равен на обема на ЕД разтворено лекарство. Например за пациент с т.м. 80 kg този обем е 16 ml и той съдържа 80 mg Fabrazyme (80 kg x 1 mg/kg т.м. = 80 mg). Излишният разтвор Fabrazyme се изхвърля, тъй като не може да се съхранява в продължение на следващите 14 дни. Препоръчаната ЕД Fabrazyme е 1 mg/kg т.м. през интервали от 14 дни. Първата инфузия не трябва да е по-бърза от 0,25 mg/min (= 15 mg/h). При добра поносимост на пациента към Fabrazyme всяка следваща инфузия може да бъде ускорявана с 0,05 до 0,08 mg/min (= 3 до 5 mg/h).

Много от инфузионните реакции могат да се предотвратят, ако пациентите приемат преди инфузията парацетамол и Н1-блокери. *По време на i.v. въвеждане инфузионната система с Fabrazyme не трябва да се разклаца!* Повечето пациенти развиват IgG антитела спрямо Fabrazyme, а някои – IgE антитела. Не трябва да се използва Fabrazyme с изтекъл срок на годност. Неизползваният разтвор се изхвърля!

Нежелани реакции: Инфузионни реакции се наблюдават при много от пациентите, лекувани с Fabrazyme. Те се проявяват с тахикардия, повишаване на артериалното налягане, стягане на гърлото и гърдите, гръдни болки, задух, фебрилитет, треска, болки в корема, гадене, повръщане, сърбеж, уртикария, оток на клепачите или ушните миди. Възможни са НЛР, които обаче се срещат и при болестта на Fabry – атаксия, брадикардия, мозъчен инсулт, сърдечна аритмия, намаляване на сърдечния дебит, световъртеж, сърдечен арест, нефротичен синдром.

ASFOTASE ALFA – INN (ATC код: още не е определен)

●**Strengiq®** (Alexion Europe SAS) – инжекционен разтвор във флакони, съдържащи асфотейз алфа съответно 12 mg/0.3 ml, 18 mg/0.45 ml, 28 mg/0.7 ml и 40 mg/1 ml (оп. по 1 и 12 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. ▲ Представлява рекомбинантна човешка тъкнна неспецифична алкална Fc-дека-аспартат фосфатаза.

Показания: За продължителна ензим-заместваща терапия на хипофосфатазия, започнала още в детството, с цел лечение на костните прояви (вкл. рахит, остеомаляция).

Приложение: Асфотейз алфа се инжектира подкожно в доза 1 mg/kg т.м. шест дни всяка седмица или 2 mg/kg три пъти седмично. Пациентите може да се обучат сами да инжектират препарата. Местата на инжектиране трябва да бъдат сменени. Опитът с използване на продукта при възрастни е ограничен.

Нежелани реакции: Целулит в областите на подкожно инжектиране, главоболие, топли вълни, гадене, еритем, липохипертрофия, хипопигментация, жолки в крайниците, миалгия, хиперпирексия, конфузия, белези.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта.

IMIGLUCERASE – INN (ATC код: A16AB02)

●**Cerezyme®** (Genzyme Ltd) – прахообразна субстанция 200 UI в ампули (оп. по 1 и 25 бр.). ●**Cerezyme® 200 UI** (Genzyme Ltd.) – прахообразна субстанция 200 UI в ампули (оп. 1 бр.). ●**Cerezyme® 400 UI** (Genzyme Ltd.) – прахообразна субстанция 400 UI в ампули (оп. 1 бр.). ▲ Имиглуцеразата е рекомбинантна *бета-глюкоцереброзидаза*, която катализира хидролизата на гликолипидите до глюкоза и церамид и нормализира метаболитното разграждане на мембранните липиди в макрофагите.

Показания: Продължителна ензимо-заместваща терапия на пациенти с потвърдена диагноза на *нечувствителна* (тип 1) или *хронична* нечуствителна (тип 3) болест на Гоше с клинично значима симптоматика. Нечувствителните прояви на болестта на Gaucher включват: *анемия* (след изключване на жлезен дефицит или други причини), *тромбоцитопения*; *хепатомегалия* или *спленомегалия*; *костно* заболяване (след изключване на дефицит на витамин D или други причини).

Приложение: Терапията е строго индивидуализирана и се назначава от ендокринолог. Обикновено лечението започва с 60 U/14 дни. Имиглицеразата се разтваря *ex tempore* съгласно указанията на фирмата производител и се инфузира венозно.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, главоболие, кожни обриви, световъртеж, фебрилитет, цианоза, тахикардия, хипотензия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към имиглицераза.

LARONIDASE – INN (АТС код: A16AB05)

● **Aldurazyme®** (Genzyme Europe B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 500 U/5 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 10 и 25 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. ▼ След 4-часова *i.v.* инфузия на ларонидаза в доза 100 U/kg т.м. в края на първата, дванадесетата и двадесет и шестата седмица са измерени съответно следните фармакокинетични параметри: МПК в края на първата седмица 0.197 U/ml (респ. 0.210 на 12-ата и 0.303 U/ml на 26-ата седмица), системен клирънс 1.96 ml/min/kg (респ. 2.31 и 1.68 ml/min/kg) и $t_{1/2}$ 3.61 h (респ. 2 и 1.96 h). ▲ При дефицит на лизозомния ензим алфа-L-идуронидаза, необходим за катаболизма на глюкозаминогликаните (ГАГ) в организма се натрупват мукополизахариди и се развива *мукополизахаридоза I* (MPS I). Алфа-L-идуронидазата катализира хидролизата на терминалните алфа-L-идуронови сегменти на дерматан- и хепаринсулфата. Нейната липса или дефицит води до натрупване на ГАГ, дерматан- и хепарансулфат в много и различни по вид клетки и тъкани. Пречистената ларонидаза (алфа-L-идуронидаза) е гликопротеин с м.м. 83 kD, изградена от 628 аминокиселини. След *i.v.* инфузия ларонидазата навлиза в клетъчните лизозоми, като осигурява удовлетворителна хидролиза на натрупания субстрат (ГАГ) и предотвратява по-нататъшната му кумулация. Единицата за активност (U) на ларонидазата е определена като хидролиза на 1 μ mol субстрат/1 min.

Показания: Продължително ензимозаместващо лечение на неврологичните симптоми при пациенти с потвърдена диагноза на *мукополизахаридоза I* (MPS I, *алфа-L-идуронидазен дефицит*).

Приложение. Препоръчителната доза е 100 U ларонидаза/kg/7 дни, приложени посредством 180 до 240-минутна венозна инфузия. Началната скорост на инфузията е 2 U/kg/h. При добра поносимост през интервали от 15 min тя може постепенно да се увеличи максимално до 43 U/kg/h.

Нежелани реакции: Артропатия (при 11% от наблюдаваните случаи), артралгия (9%), коремна болка (7%), спиналгия (7%), цефалгия (7%), зачервяване на лицето (13%), кожен обрив (9%). В около 32% тези реакции са се развили по време на инфузията. Преобладаващият брой, свързани с инфузията реакции, са били леки и преходни (зачервяване на лицето, главоболие). Почти у всички пациенти в третата фаза на клиничното изпитване са открити *имуноглобулинови антитела срещу ларонидаза*, поради което при повечето от лекуваните пациенти следва да се очаква сероконверсия. Предполага се, че образуването на антитела не е свързано с честотата на НЛР. Тъй като обаче *мукополизахаридоза I* е рядко заболяване няма достатъчно клиничен опит. **Противопоказания:** Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към ларонидаза; кърмене; комедикация с хлороквин или прокаин (поради потенциален риск от намаляване на клетъчни инфлукс на ларонидаза).

MIGALASTAT HYDROCHLORIDE – INN (АТС код: не е определен)

● **Galafold®** (Amicus Therapeutics UK Ltd) – капсули 123 mg (оп. 14 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: За продължителна терапия на деца над 16 г. и възрастни с диагностично потвърдена болест на *Fabry*, които имат чувствителна мутация.

Приложение: Препоръчителната ДД за деца над 16 г. и възрастни е 123 mg в 1 прием на гладно по едно също време на деня.

Нежелани реакции: Главоболие, депресия, парестезия, хипостезия, замаяност, световъртеж; сърцебиене, диспнея, епистаксис; гадене, ксеростомия, диария/запек, диспепсия; обрив, сърбеж; миалгия; протеинурия, елевация на серумната КФК; отпадналост, повишаване на т.м. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция, КК < 30 ml/min/1.73 m².

A16AX Различни лекарства и препарати, повлияващи храносмилателната система и метаболизма

1. Лекарства

ELIGLUSTAT – INN (АТС код: A16AX10)

● **Cerdelga®** (Genzyme Europe B.V.) – капсули 84 mg (оп. по 56 и 196 бр.). *Продуктът е разрешен от ЕМА с изискване за допълнително наблюдение (мониториране).* ▲ При болестта на *Goscher* съществува дефицит на ензима глюкоцереброзидаза (кисела бета-глюкозидаза), поради което в черния дроб, далака и костите се натрупва неразграден глюкозилцерамид (продукт на мастната обмяна). Развиват се анемия, астения, склонност към кървене, косталгия, фрактури. Елиглустат блокира глюкозилцерамид синтазата, която участва в синтеза на глюкозилцерамид.

Показания: Дългосрочно лечение на *възрастни пациенти с болест на Гоше тип 1*, които са доказано (т.е. след предварително изследване) слаби (респ. бавни) и нормални (респ. междинни или екстензивни) метаболизатори на CYP2D6.

Приложение: При пациенти, разграждащи елиглустат с нормална скорост, оралната доза е 84 mg (= 1 капсула) два пъти на ден. При болни, чийто организъм разгражда лекарството бавно (слаби метаболизатори), ДД е 1 капсула.

Взаимодействия: Пресният сок от грейпфрут може да повиши плазмените концентрации на елиглустат.

Нежелани реакции: Диария (при 6% от случаите), отпадналост, главоболие, спиналгия, болки в крайниците и корема.

GLYCEROL PHENTYLBUTYRATE – INN (АТС код: A16AX09)

● **Ravicti®** (Horizon Therapeutics Ltd) – течност 1.1 g/ml в стъклени бутилки с обем 25 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан е за орално или СЧ въвеждане на *възрастни пациенти и деца* ≥ 2 мес. с *нарушения в урейния метаболизъм* (вкл. дефицит на карбамоилфосфат синтаза, орнитин карбамоил синтаза, аргинин сукцинатсинтаза, аргинин липаза, аргиназа I) и синдром на хомоцитрулинурия, които не могат да бъдат коригирани с незаменими аминокиселини (напр. аргинин, цитрулин, несъдържащи протеини калорични добавки).

MIGLUSTAT – INN (АТС код: A16AX06)

● **Miglustat G.L.®** (G.L. Pharma GmbH) – капсули 100 mg (оп. 84 бр.). ● **Yargesa®** (JensonR + Ltd) – капсули 100 mg (оп. 84 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 6–7 h. ▲ Миглустат инхибира ензима глюкозилцерамид синтаза, който при болестта на Гоше е със силно понижена активност.

Показания: Лека до умерена по тежест *болест на Гоше тип 1 при възрастни пациенти*, при които ензим-субституиращата терапия е неподходяща.

Приложение: Препоръчителната доза е 100 mg три пъти на ден, със или без храна. В отделни случаи, при поява на диария, дозата временно може да се намали на 100 mg 1–2 дневно. Дозировката на продукта се съобразява с КК.

Предупреждения и предпазни мерки: При 80% от случаите се развива диария, чийто механизъм вероятно се дължи на инхибиране на чревните дизахаридази. Посредством намаляване на приема на захароза, лактоза и други въглехидрати, той нежелан ефект се облекчава. Понякога е необходимо продуктът да се приема между храненията, едновременно с антидиарични средства (напр. лоперамид) или временно да се намали неговата ДД. При около 37% от пациентите е наблюдаван засилен физиологичен тремор през първия месец от започване на терапията, който в повечето случаи отзвучава най-късно през третия месец.

Нежелани реакции: Диария, флатуленция, болка в корема, отслабване (при 55% от пациентите е наблюдавана намаление на т.м. след 6–12-ия мес.), тремор, периферна невропатия, тромбоцитопения, депресия, намалено либидо, безсъние, главоболие, замаяване, амнезия, нарушена сперматогенеза, мускулни крампи, миалгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, кърмене, пациенти под 18 г.

SEBELIPASE ALFA – INN (АТС код: A16AX00)

● **Kanuma®** (Synageva BioPharma Ltd) – концентрат 20 mg mg/10 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Дефицитът на лизозомна кисела липаза (LAL) е вродено заболяване, свързано с увреждане на черния дроб и нарушен растеж на организма. Себелипаза замества липсващия ензим.

Показания: За дългосрочна заместваща терапия при болни с дефицит на лизозомна LAL.

Приложение: Себелипаза се инфузира венозно в продължение на 1–2 h. При пациенти, при които заболяването е напреднало преди 6-месечна възраст себелипаза се прилага в доза 1 mg/kg/7 дни. При необходимост дозата може да се повиши до 3 mg/kg /7 дни.

Нежелани реакции: Тежки алергични реакции с честотата около 3%.

SODIUM PHENYLBUTYRATE – INN (АТС код: A16AX03)

● **Ammonaps®** (Orphan Europe/Pharmaceutical International Inc.) – гранули 266 g в бутилка (оп. 1 бр.). В 1 g гранули се съдържа 940 mg субстанция. Към флаконите с гранули има 3 дозировъчни лъжички, които измерват съответно 0.95 g, 2.9 g и 8.6 g. Преди всяко отмерване флаконът, съдържащ гранули, трябва да се разклати; таблетки 500 mg (оп. 250 бр.).

● **Pheburane®** (Lucane Pharma) – гранули 174 g в бутилка (оп. 1 бр.). В 1 g гранули се съдържа 483 mg субстанция. ▼ Натриевият *фенилбутират* има добра чревна резорбция, която не се влияе съществено от храната. Той се окислява до *фенилацетат*, който в черния дроб и бъбреците свързва глутамин, при което се получава *фенилацетилглутамин*. При БН тези процеси протичат по-бавно. Освен това в черния дроб и кръвта част от фенилацетата се хидролизират от естеразите. В продължение на 24 h с урината се излъчва 80–100% от ДД Аммонапс под форма на фенилацетилглутамин. ▲ Натриевият фенилбутират е *предлекарство*, което в организма се превръща във фенилацетат, представляващ фармакологично активен метаболит. Фенилацетатът ацетилира глутамин до фенилацетилглутамин, който се екскретира с урината. Фенилацетилглутаминът може да се сравни с уреята. Двете съединения съдържат по два азотни атома в молекулата си. Фенилацетилглутаминът е подходящ като алтернативен носител за излъчване от организма на излишъка от азот. С всеки приложен грам натриев фенилбутират се получават 120–150 mg фенилацетилглутамин. По този начин Аммонапс *намалява повишената концентрация на амоняк и глутамин в кръвта на болни с нарушен азотен цикъл*.

Показания: Нарушения в метаболизма на уреята, свързани с дефицит на ензимите карбамилфосфатсинтаза, орнитинтранскабамилаза или аргининсукцинатсинтаза. Заболяването се проявява с *хиперамониемия*, която ако не се лекува, води до развитие на *енцефалопатия*. Броят на болните у нас деца е около 20. При пълен ензимен дефицит заболяването се проявява в първите 28 дни от живота, а при частичен – след първия месец от раждането.

Приложение: Лечението с Аммонапс се провежда под лекарски контрол. При подрастващите и възрастните, които могат да приемат таблетките, лечението се провежда с таблетки. При бебета и малките деца се използва гранулираната форма. Дозирането е индивидуално и се определя в зависимост от ФДН от белтъчини, необходими за растежа и развитието на пациента. ДД натриев фенилбутират варира от 450 до 600 mg/kg при лица с т.м. под 20 kg и от 9,9 до 13 g/m² – при т.м. над 20 kg. МДД при подрастващи и възрастни е 20 g. ДД се разделя на три еднакви ЕД, които се приемат по време на хранене (респ. 3 пъти на ден). При малки деца гранулите се приемат орално или с помощта на стомашна, респ. назална сонда. Нужната ДД в този случай се разделя на 4–6 ЕД, приети по време на хранене, съответно 4–6 пъти

на ден. По време на лечението се мониторира серумните концентрации на амониак, аргинин, незаменими аминокиселини и общ белтък, които трябва да са в границите на нормата. Плазмената концентрация на глутамин трябва да се поддържа под 1000 $\mu\text{mol/l}$. Лечението с Amtopars се съпровожда със спазване на диета, бедна на протеини. В отделни случаи е възможно да бъдат прилагани незаменими аминокиселини като субституираща терапия. При пациенти, които страдат от ранно проявена недостатъчност на карбамилфосфатсинтетазата или орнитинтранскарбамилазата е нужно заместващо лечение с цитрулин или аргинин в ДД 170 mg/kg или 3,8 g/m². Пациенти с недостатъчност на аргининсукцинатсинтетазата трябва да приемат аргинин в ДД 400–700 mg/kg или 8,8–15,4 g/m². В случай на необходимост от допълнителни калории, те трябва да се набавят от хранителни продукти без съдържание на белтъчини.

Нежелани реакции: *Най-чести* – аменорея и нарушения в менструалните цикли (в 23% от пациентки в репродуктивна възраст), понижаване на апетита (в 4%), промени във вкуса (3%); лоша телесна миризма (3%), което вероятно е свързано с получаването на метаболита фенилацетат. В 2% от случаите – СЧ смущения (коремни болки, гастрит, гадене или повръщане, обстипация, ректално кръвотечение, пептична язва на дванадесетопръстника, панкреатит), хематологични прояви (апластична анемия, екхимози); аритмия, отоци; ренална тубулна ацидоза; депресия; обриви; главоболие, сомнолентност; увеличение на т.м.; *промени в клинично-лабораторните показатели* – ацидоза (при 14% от случаите), алкалоза (при 7%), хиперхлоремия (7%), хиперфосфатемия (6%), хипофосфатемия (2%), хиперурикемия (2%), хипернатриемия (1%), хипокалиемия (1%); хипоалбуминемия (11%), хипопротеинемия; повишение на серумните нива на алкалната фосфатаза (6%), чернодробните аминотрансферази (4%) и билирубина (1%); анемия, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, свръхчувствителност към продукта.

THIOCTIC ACID – INN (АТС код: A16AX01)

● **Alfalipoic®** (Адифарм ЕАД) – филмирани таблетки 600 mg (оп. 30 бр.). ● **Neurolipon-MIP® 600** (Chephasaar GmbH) – капсули 600 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Thioctacid 600 T®** (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – инжекционен разтвор 600 mg/24 ml във флакони (оп. 5 бр.). ● **Thioctacid 600 HR®** (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Thiogamma 600 Injekt®** (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – инжекционен разтвор 600 mg/20 ml в ампули (оп. по 5, 10 и 20 бр.). ● **Thiogamma® 600 oral** (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Thiogamma® Turbo-Set** (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) – инжекционен разтвор 600 mg/50 ml във флакони, плюс светозащитни пликчета (оп. по 10 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 20 min и 80 до 90% уринна екскреция под форма на различни метаболити. ▲ Тиоктовата (алфа-липоева) киселина действа антиоксидантно, хепатопротективно и невропротективно. Тя е коензим в голям брой митохондриални ензими. Като ендегенен *антиоксидант* свързва и елиминира АФК. Участва в процеса на окислителното декарбоксилиране на пирогроздената киселина и алфа-кетокиселините. Регулира липидната и въглехидратната обмяна.

Показания: Чернодробна дезинтоксикация при отравяния с *Amanita phalloides*; диабетична полиневропатия.

Взаимодействия: Тиоктовата киселина *in vitro* е несъвместима с разтвор на глюкоза, разтвор на Рингер и разтвори, които взаимодействат с SH-групи или дисулфидни връзки. Тя намалява ефекта на цисплатин поради образуване на комплекси с металните йони.

Приложение: Орално тиоктовата киселина се назначава в ДД 200–600 mg в 1 прием. Мускулно или венозно (струйно или инфузионно) се прилага в ДД 300–600 mg. Курсът на лечение продължава 2–4 седмици.

Нежелани реакции: Алергични прояви (при орално прилагане се наблюдават кожни обриви, а при венозно прилагане – уртикария, екземи, анафилактичен шок). При бързо венозно въвеждане са наблюдавани гадене, повръщане, диплопия, главоболие и гърчове. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, бременност, кърмене.

2. Пробиотици, пребиотици, синбиотици

☞ **Пробиотиците** са живи микробиални ХД, които регулират равновесието на чревната микрофлора. Съдържат *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и/или *Bifidobacterium bifidum*.

☞ **Пребиотиците** са несмилаеми хранителни съставки, които избирателно стимулират растежа и/или активността на определени видове бактерии в колона. Към пребиотиците се отнасят няколко групи олигозахариди, част от които се срещат в кромиди, цикорията и чесъна, варивата (боба, граха), прясното мляко и др. Олигозахаридите стимулират главно растежа на бифидобактериите, поради което се наричат още *бифидогенни фактори*. Те включват *фруктоолигозахариди* (късоверижни олигозахариди, изградени от фруктоза и глюкоза), *инулини* (получават се от корените на цикорията и артишока), *изомалтолигозахариди* (стимулират растежа на *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в дебелото черво), *лактоулоза* (полусинтетичен дизахарид, който се разгражда от ограничен брой бактерии в дебелото черво), *лактитол* (дизахарид подобен на лактулозата), *соеви олигозахариди* (тризахариди, стимулиращи растежа на бифидобактериите в колона) и др. Предполага се, че *пребиотиците* притежават *антиканцерогенна* и *антимикробна* активност, а също че *влият благоприятно* сърху върху нивото на *глюкозата* в *кръвта*. Освен това увеличават *резорбцията* на минерали и вероятно проявяват *антиостеопоротична* активност.

☞ **Синбиотици**. Представяват ХД, които съдържат *про-* и *пребиотици*. Така взаимно се потенцират полезните им ефекти. Тъй като АБС могат да убият пробиотичните бактерии, синбиотиците следва да се приемат 3–4 h след тях. Най-често в клиничната практика се използват синбиотици (със или без витамини от група В):

BIO-BALANCE® (Нобел Фарма ЕООД) – бързо разтворим прах в сашета (оп. 10 бр.). *Синбиотик*: всяко саше съдържа 1 млрд. живи пробиотични бактерии и фруктоолигозахариди (пребиотици). Съдържанието на 1 саше (ДД) се разтваря в 150–200 ml течност; приема се със или без храна.

BIO-BALANCE BABY® (Нобел Фарма ЕООД) – бързо разтворим прах в сашета (оп. 10 бр.). *Синбиотик*. Всяко саше съдържа Duolac L. acidophilus, Duolac B. longum, Duolac S. Thermophilus, витамини (С – 10 mg, В₁ – 0.5 mg, В₂ – 0.5 mg, В₃ – 2 mg, В₆ – 0.5 mg) и др. ХД, нормализираща чревната микрофлора при запек и диария. Подпомага действието на имунната система. Потиска развитието на болестотворни бактерии, вкл. след перорален прием на АБС. Показана за деца над 6 мес.. Приема се като съдържимото на 1 саше се разтвори в 100–150 ml. ДД е 1 саше.

BIO-GAIA® (Био Гая) – перорални капки 5 ml във флакни (оп. 1 бр.); таблетки. Пробиотикът Bio-Gaia е показан при остър гастрит, причинен от *H. pylori*; остър гастроентерит; причинен от *Clostridium difficile* диария; ротавирусна диария; диария след лъчетерапия; ентероколити; colon irritable syndrome. По време на *терапия с широкоспектрни АБС* се приема в ДД 1 таблетка (респ. 5 к), вкл. до 5 дни след преустановяване приема на антибиотика. В комплексната терапия на *остра диария* Bio-gaia се приема по 1 до 3 таблетки на ден. След отзвучаване на острите симптоми се преминава на 1 таблетка на ден в продължение на 5–7 дни.

LATACARE BABY® („Актавис“ ЕАД) – разтвор 7.5 ml във флакон (оп. 1 бр.). В 5 к (= ДД) има два специално разработени биоподсилени щама живи млечнокисели бактерии (*L. reuteri* 125 000 млн. и *L. rhamnosus* 125 000 млн.), actilight (пребиотични фибри, стимулиращи растежа на пробиотичните бактерии) и холекалциферол 400 IU (респ. 10 mcg, отговарящ на 100% от ПДП). Синбиотик за бебета и деца до 2 г., осигуряващ ФДН от холекалциферол, облекчаващ СЧ разстройства и колики, балансиращ имунния отговор (вкл. по отношение на алергии и атопичен дерматит). ДД е 5 к.

LATACARE DAILY® („Актавис“ ЕАД) – капсули 380 mg (оп. 30 бр.). Синбиотик. В 1 капсула се съдържат: живи лиофилизирани млечнокисели бактерии (*Lactobacillus acidophilus* 2.4 млрд., *Bifidobacterium lactis* 2.4 млрд., *B. bifidum* 0.6 млрд.) и цинк 1.5 mg (= 15% от ПДП). Продуктът балансира чревната микрофлора и облекчава симптомите на раздранения колон. Около 80 до 90% от млечнокиселите бактерии, благодарение на иновативната криогенна технология, достигат червата живи. Препоръчва се по 1 капсула на ден в продължение на 3 мес.

LATACARE KIDS® („Актавис“ ЕАД) – таблетки за дъвчене 600 mg (оп. 20 бр.). В 1 таблетка (= ДД) има два специално разработени биоподсилени щама живи млечнокисели бактерии (*L. reuteri* 2.5 млрд. и *L. rhamnosus* 2.5 млрд.) и аскорбинова киселина 6 mg (= 15% от ПДП). Балансира чревната микрофлора и имунния отговор (вкл. по отношение на алергии и атопичен дерматит). ДД при деца от 2 до 12 г. е 1 таблетка за дъвчене в продължение на 20 дни.

LATACARE PLUS® („Актавис“ ЕАД) – капсули 230 mg (оп. 15 бр.). В 1 капсула (= ДД) има 4 специално разработени биоподсилени щама живи млечнокисели бактерии (*L. acidophilus* 0.4 млрд., *B. lactis* 0.4 млрд., *L. paracasei* 0.13 млрд. и *L. rhamnosus* 0.07 млрд.), пребиотични фибри (стимулиращи растежа на пробиотичните бактерии) и рибофлавин 0.3 mg (= 15% от ПДП). *Синбиотик* от пето поколение, балансиращ чревната микрофлора, вкл. при терапия с широкоспектрни АБС. ДД за възрастни е 1 капсула в продължение на 15 дни (вкл. 5 дни след завършване на антибактериалната терапия). *Тъй като АБС могат да убият пробиотичните бактерии, продуктът следва да се приема 3–4 h след тях.*

LATACARE STOP® („Актавис“ ЕАД) – сашета 1000 mg (оп. 6 бр.). В 1 саше се съдържат: жизнеспособни пробиотични микроорганизми (*Saccharomyces Boulardii* 2.5 млрд.), тиндализирани (топлинно обработени) пробиотични бактерии (*L. acidophilus* 2.4 млрд., *L. casei* 1.2 млрд. и *Streptococcus thermophilus* 0.4 млрд.), пребиотични фибри (фруктоолигосахариди) 316 mg и магнезий 93.75 mg (= 15% от ФДН). *Синбиотик*, препоръчан при продължителна терапия с АБС, в комплексната терапия на диария, консумация на замърсена храна и вода, вирусна инвазия, физическо изтощение, хипомagneзиемия. При **диария** първият ден се препоръчва да се изпият след разтваряне във вода съдържимото на 2 сашета наведнъж, а на втория и третия ден – по 1 саше дневно.

LACTAGYN® („Екофарм Груп“ АД) – *вагинални* капсули (оп. 10 бр.), съдържащи 4 млрд. клетки *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*. Възстановява нормалната микрофлора след лечение с широкоспектрни АБС. Прилага се в продължение на 10 дни по 1 път, обикновено вечер в доза 1 капсула.

LACTOBALANS® („Мирта Медикус“ ЕООД) – капсули 425 mg (оп. 60 бр.). Синбиотик, който в 1 капсула съдържа: пробиотичен комплекс 75 mg от лиофилизирани живи млечнокисели микроорганизми (*Lactobacillus bulgaricus*, *casseri*, *casei et rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus et Bifidobacterium bifidum*), инулин 70 mg и цитрусов пектин 280 mg. Допринася за възстановяване и нормално функциониране на чревната микрофлора. Подпомага имунната система и детоксикацията на организма. При деца над 12 г. и възрастни се препоръчва по 1 капсула 1 до 3 пъти на ден.

LACTOFLOR BIOPLUS® (Kendy) – таблетки (оп. 20 бр.). Представява ХД, която в 100 g съдържа над 14 млн. живи и над 250 млрд. латентни клетки на *Lactobacillus bulgaricus*, активиращи се при попадане в киселата среда на стомаха. Показан при дисбиоза, предизвикана от лечение с широкоспектрни АБС; бактериална диария. Приема се в ДД 4 таблетки.

LACTO 4 VIP® („Екофарм Груп“ АД) – капсули (оп. 15 бр.). ХД – пробиотик. Съдържа живи лактобацили (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*) и *Streptococcus thermophilus*. Пробиотик. При възрастни и деца над 12 г. се назначава от 1 до 2 капсули 2–3 пъти дневно с храната в продължение на 25–30 дни; при деца от 6 до 12 г. ДД е 1 до 2 капсули. Съхранява се

при температура 2–10 °C.

LINEX FORTE® (Sandoz d.d.) – капсули (оп. 14 бр.). ХД – синбиотик. Съдържа живи лиофилизирани млечно-кисели бактерии. Спомага за регулиране и поддържане на физиологичния баланс на чревната микрофлора. При възрастни и деца над 12 г. се препоръчва в ДД 1 капсула 1 до 3 пъти на ден. Капсулите се приемат с достатъчно течност след хранене (най-малко 3 h след приема на АБС).

LINEX GASTRO® (Sandoz d.d.) – капсули (оп. 16 бр.). ХД, съдържаща живи лиофилизирани млечно-кисели бактерии. Спомага за възстановяване и поддържане на баланса на чревната микрофлора. При възрастни и деца над 12 г. се препоръчва в ДД 1 до 2 капсули 2 до 3 пъти на ден. Капсулите се приемат с достатъчно течност след хранене (поне 3 h след приема на АБС).

MEDILACTA® (Medica) – капсули, съдържащи 5 млрд. лактобацили и бифидобактерии (оп. 10 бр.). *Пробиотик*. ДД: 1 капсула.

NORMOFLOR® (DeoDan) (*не е в наличност*) – капсули 250 mg във флакон (оп. 16 бр.). Представява ХД – пробиотик. Съдържа бактериални тела от специално изолирания от *българското кисело мляко* през 1951 г. от проф. д-р Ив. Богданов щам *Lactobacillus bulgaricus* "I. Bogdanov patent strain tumoronecroticance B51" ATCC #21815 (съкратено *LB51®*). Щамът се култивира успешно в продължение на вече 60 г. върху специална хранителна среда. В 1 g (респ. 4 капсули) се съдържат $\geq 2.5 \times 10^9$ живи бактериални тела. При орално приложение в СЧТ този щам лактобацили възстановява своята жизнениост, размножава се и действа антагонистично на патогенните и условно патогенните ентеробактерии. Прилага се при *разстройства в храносмилането*, вкл. диарии (предизвикани от салмонели, шигели, клебсиели, протеуси, *E. coli*, *Pseudomonas*); *дисбиоза, свързана с орална употреба на ширококоспектрни АБС; колити* (язвен, хеморагичен, радиационен), *проктити*. При остър диаричен синдром у *възрастни* отначало се приемат 4 капсули наведнъж, а след това по 2 капсули през 2 h. Пре следващите 3–4 дни се приемат по 2 капсули 3 до 4 пъти на ден 30 min преди хранене. За стабилизиране на постигнатия ефект продуктът следва да се приема поне още 5 дни в ДД 2 до 4 капсули. Нормофлор може да се приема по време на бременност и кърмене. При чревни разстройства у *новородени и кърмачета* Нормофлор може да се прилага под педиатричен контрол в продължение на 5–7 дни в доза 1 до 2 капсули 3 до 4 пъти на ден, като *съдържанието на капсулите се суспендира* в малко вода или мляко.

PROBIEN® (Fortex) – прах, съдържащ 40 mg живи бактерии *Lactobacillus acidophilus*; 10 mg живи бактерии *Bifidobacterium longum* и 400 mg инулин в сашета (оп. 10 бр.) и капсули (оп. 20 бр.). Probien е *синбиотик* – комбинация между пробиотици (*Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum*) и пребиотик (инулин). Допринася за възстановяване на нормалната чревна флора, потиска развитието на болестотворни бактерии, има силен имуностимулиращ ефект, намалява НЛР на оралните АБС. Приема се като съдържимото на 1 саше се разтвори в 200 ml вода. ДД е 1 саше или 1 капсула.

PROBIEN B-complex® (Fortex) – капсули със забавено освобождаване (оп. 10 бр.). *Синбиотик*, съдържащ в 1 капсула 4 млрд. живи бактерии *Lactobacillus acidophilus*, 1 млрд. живи бактерии *Bifidobacterium longum*, 300 mg инулин и витамини във ФДН от група В (В₁, В₂, В₃, В₆ и В₁₂). Намалява НЛР при ширококоспектрна антибактериална терапия. Притежава имуномодулиращ ефект. Профилактира колит, диария, запек. На *възрастни* се препоръчва в ДД 1 капсула преди хранене най-малко 1 h преди или 2 h след приема на АБС.

PROBIOTIC 10® (Софарма АД – Jamieson Lab.) – стомашно устайчиви капсули (оп. 60 бр.). ХД, представляваща всъщност *синбиотик* (комбинация от про- и пребиотик). Всяка капсула *съдържа по 10 млрд. клетки* от 3 различни щама бифидобактерии и 4 щама лактобацили. На *възрастни* се препоръчва в ДД 1 капсула 2 h след един от приемите на ширококоспектрното АБС.

PROBIOTIC COMPLEX® (Vitagold) – капсули 600 mg (оп. 20 бр.). ХД. В 1 капсула има: пробиотичен комплекс 7,75 x 108 броя живи млечнокисели бактерии (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei* subsp. *Casei* и *Bifidobacterium longum*) плюс пребиотика инулин – 413 mg. Probiotic complex проявява благоприятен ефект при нарушено храносмилане, диария/запек, стрес, терапия с ширококоспектрни АБС. При *възрастни и деца над 12 г.* се препоръчва в доза 1 капсула 1 или 2 пъти на ден. При *деца от 2 до 12 г.* ДД е 1 капсула, като предварително тя се разкъсва и нейното съдържимо се суспендира в лъжица с вода или сок.

В: КРЪВ И КРЪВОТВОРНИ ОРГАНИ (BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS)

B01 АНТИТРОМБОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

B01A Антикоагуланти

☞ Антикоагулантите отслабват кръвосъсирването и могат да предотвратят развитието на дълбоки венозни тромбози, емболия на белия дроб, ОМИ, исхемичен мозъчен инсулт. Следната класификация отчита начина на приложение, фармакодинамика, химическата структура и произхода на тези лекарства:

I. Антикоагуланти за парентерално приложение

1. Група на хепарина

- а) Нефракционирани хепарини: Heparin и хепарин-съдържащи мази
б) Нискомолекулярни (фракционирани) хепарини: Bemiparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, синтетични нискомолекулярни хепарини (Fondaparinux*)

2. Препарати на антитромбина: Antithrombin III

3. Директни тромбинови инхибитори (хирудини и др.): Argatroban*, Bivalirudin* (синтетичен аналог на хирудина), Lepirudin* (r-Hirudin)

II. Антикоагуланти за орално приложение

1. Антагонисти на витамин К

- а) Кумаринови производни: Acenocoumarol, Warfarin*

- б) Индандиони: Phenindione*

2. Директни инхибитори на коагулационен фактор Ха: Apixaban, Rivaroxaban

3. Директни тромбинови инхибитори: Dabigatran (с антагонист Idarucizumab)

B01AA Антагонисти на витамин К

ACENOCOUMAROL – INN (ATC код: B01AA07)

● **Sintrom®** (Novartis Pharma Services Inc.) – таблетки 4 mg с две перпендикулярни една на друга делителни бразди (оп. 20 бр.). ▼ Аценокумарол има $t_{1/2}$ 24 h и СПП >98%. Той преминава ХЕБ и плацентарната бариера. ▲ Аценокумарол е индиректен кумаринов антикоагулант, антагонист на витамин К. Действа само *in vivo* – потиска образуването на плазмените фактори II, VII, IX и X в черния дроб. Максималният му ефект се проявява 24–48 h след неговото орално приемане. След спиране на приложението му РТ се възстановява за 2 до 4 дни.

Показания: Профилактика на тромбози и емболии при тромбофлебит, тромбоемболии, миокарден инфаркт, стенокардия, ревматични пороци на сърцето, след сърдечни операции, предсърдно мъждене (вкл. у пациенти с изкуствени сърдечни клапи).

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Болните получават специална карта за лечение, която трябва да носят винаги със себе си. Обикновено първия ден се приемат еднократно 4–12 mg аценокумарол; от втория ден – от 4 до 8 mg и след това ДД се определя в зависимост от РТ (което трябва да се поддържа в границите на 30–60%), респ. INR (табл. В1. При поява на микрохематурия ДД се намалява с 50% и се прилагат биофлавоноиди. Мускулното инжектиране на други лекарства при терапия с антикоагуланти може да доведе до образуване на хематоми. Преди хирургично лечение аценокумарол се заменя с хепаринов препарат или негова нискомолекулярна фракция. В този случай е нужно *двудневно едновременно прилагане* на индиректния и директния антикоагулант, след което приемането на индиректния антикоагулант се прекратява.

Таблица В1. Препоръчителни стойности на INR

INR	Клинична диагноза
2,0	Профилактика на дълбока венозна тромбоза при високорискови хирургични интервенции Лечение на дълбока венозна тромбоза Белодробен или системен емболизъм Профилактика на тромбоемболизъм при миокарден инфаркт Митрална стеноза с тромбоемболични симптоми Преходни исхемични мозъчни нарушения Предсърдно трептене с тромбоемболични симптоми
3,0–4,0	Рецидивираща дълбока венозна тромбоза с белодробна емболия, вкл. миокарден инфаркт Механични сърдечни клапи

INR – International Normalized Ratio:

INR = (PT на пациента/нормално PT)^{ISI}

PT – протромбиново време (норма с капилярна кръв: 12 – 13 секунди)

ISI – International Sensitivity Index (зависи от реагентите за определяне на PT и съответния прибор)

Нормалните стойности на **INR** варират от 0,8 до 1,3.

На пациенти, приемащи антагонисти на витамин К, се препоръчват стойности на **INR** от 2 до 4.

При стойности на **INR** > 5 съществува риск от развитие на опасни (понякога фатални) кръвоизливи!

Взаимодействия: Магнезиевият и алуминиевият хидроксид и йонообменните смоли (холестирамин*, колестипол*) потискат чревната резорбция на кумариновите антикоагуланти. Хлорамфеникол, сулфонамиди, СУП, тиреоидни хормони, Аспирин и други НСПВЛ могат да изместят кумарините от плазмените албумини, засилвайки по този начин техния противосъсирващ ефект. Фитоменадион и аскорбиновата киселина отслабват действието на индиректните антикоагуланти. Широкоспектрните АБС (тетрациклини, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, флуорохинолони, широкоспектрните бета-лактами) при орално приложение могат да засилят антикоагулантния ефект, защото потискат нормалната чревна микрофлора (*B. fragilis*, *E. coli*), продуцираща витамин К₂. Ензимните индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, амиодарон, хинидин, анаболни и андрогенни стероиди и клофибрат) ускоряват метаболизма на кумариновите антикоагуланти, а ензимните инхибитори (дисулфирам, МАОИ, метронидазол, миконазол, циметидин*, симвастатин, тамоксифен) го забавят.

Нежелани реакции: Хеморагии, диспептични нарушения, потискане на чернодробната функция (изискващи спиране на антикоагуланта и лечение с витамин К), аборт, тератогенни увреждания, неонатални кръвоизливи, ретроперитонеални хематоми с преждевременно отлепване на плацентата. **Антагонист на кумариновите антикоагуланти е витамин К. В спешни случаи най-ефективно е вливането на пряно замразена плазма.** **Абсолютни противопоказания:** Бременност, пуерпериум, увреждане на чернодробния паренхим, БН, хеморагични диатези, злокачествена хипертония (систолично артериално налягане >200 mm Hg), язви на СЧТ, малигнен неоплазми с метастази. **Относителни противопоказания:** ЗД, малигнен неоплазми без метастази, кърмене, хиповитаминоза К, хиповитаминоза С, кахексия, след операция на главния или гръбначния мозък.

WARFARIN SODIUM* – INN (АТС код: B01AA03): таблетки по 3 и 5 mg. ▼ Варфарин е индиректен кумаринов антикоагулант с орална бионаличност 93±8%, t_{1/2} 37±15 h, СПП 99±1% и ТПК 2,2±0,4 mcg/ml. ▲ Варфарин е антагонист на витамин К. Ефектът му започва 12–72 h след прием на ЕД и продължава 2–5 дни.

Показания: Тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, предсърдно мъждене у пациенти с изкуствени сърдечни клапи, нуждаещи се от продължителна антикоагулантна терапия.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За изключване на евентуални коагулационни нарушения преди започване на варфариновата терапия трябва да се изследват следните параметри на кръвосъсирването: брой на тромбоцити, PT (PT), активирано парциално тромбoplastиново време (APTT), фибриноген и др. По време на самото лечение **коагулационният контрол** се осъществява главно чрез проследяване на **INR** (*International Normalized Ratio* – международен индекс за нормализиране), по който се адаптира индивидуалният показател на PT на пациента към контролното, респ. нормалното PT. В началото измервания се правят на всеки 24 h до постигане на стабилни нива, след което **INR** се проверява 1–2 пъти седмично, а по-късно – веднъж на 1–4 седмици. В случай на добавяне или прекъсване на лечение с друго лекарство се препоръчва по-чест контрол на параметрите на кръвосъсирването. Препоръчва се лечението с варфарин да започне с орална ДД 7,5 mg. Най-често препаратът започва да се прилага след 5 до 10-дневна хепаринова терапия, в края на последните 48 h на която двете лекарства – хепарин и варфарин, се прилагат едновременно; в този случай през първия ден се прилагат 10 mg варфарин (т.е. ДД по-висока от обичайната – 7,5 mg), а през следващите дни ДД се адаптира в интервала от 2 до 10 mg в зависимост от характера на заболяването, клиничния отговор на пациента и главно – от стойностите на **INR**. Нормалните стойности на този показател варират от 2 до 4. При стойности по-високи от 4–4,5 ДД варфарин трябва да се намали или да се спре лечението.

Взаимодействие: Поради изместване от плазмените протеини антикоагулантния ефект на варфарина се засилва при комедикация с орални хипогликемични лекарства, диазоксид*, НСПВЛ, сулфонамиди, налидиксова киселина, нифедипин, фенитоин, верапамил. Ензимните инхибитори (алопуринол, амиодарон, циметидин*, дисулфирам, хлорамфеникол, противогрипни ваксини, изониазид, метронидазол) също засилват ефекта на варфарина. Антикоагулантното действие на варфарина отслабва при едновременното приложение с йонообменни смоли, антиациди, карбамазепин, барбитурати, гризефулвин*, фенитоин, рифампицин, тютюнопушене, алкохолизъм.

Нежелани реакции: Хеморагии (вътречерепни, СЧ), алоpecia, обриви, тромбоза (парадоксален ефект), аборт, отлепване на плацентата, тератогенна активност (*osteodysplasia punctata*, атрофия на зрителния нерв, микроцефалия, епифизеална калцификация, интраутеринна смърт), неонатални кръвоизливи. **Антагонист на кумариновите антикоагуланти е витамин К. При спешни случаи най-ефективно е вливането на пряно замразена плазма.** Препаратите колестипол* и холестирамин* адсорбират варфарин в СЧТ и се използват при неговото предозиране. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към варфарин, бременност, заплашващ аборт, прееклампсия и eklampсия, пуерпериум; хеморагии, тромбоцитопения, хемофилия; гръбначно-мозъчна пункция; мозъчна или дисекираща аортна аневризма; скорошна хирургическа операция или травма (особено с открита рана); тежка бъбречна или ЧН; неконтролирана АХ; перикардит, перикарден излив; бактериален ендокардит.

B01AB Група на хепарина

ANTITHROMBIN III – INN (АТС код: B01AB02)

● **Antithrombin III Immuno®** (Baxter AG) – лиофилизиран прах, съдържащ анти тромбин III по 500 и 1000 IU в стъклени флакони плюс разтворител (вода за инжектиране) съответно по 10 и 20 ml (оп. по 1 бр.). Всяка опаковка съдържа набор за разваряне и инжектиране. ● **Antithrombin III Baxter®** (Бакстер България ЕООД) – лиофилизиран прах за приготвяне на

инфузионен разтвор, съдържащ антитромбин III по 500 и 1000 IU в стъклени флакони плюс разтворител (вода за инжектиране) съответно по 10 и 20 ml (оп. по 1 бр.). Специфичната активност на продукта е най-малко 3 IU антитромбин/mg плазмен протеин. Всяка опаковка съдържа набор за разтваряне и инжектиране с по една трансферна игла, филтърна игла, аерираща игла, игла за еднократна употреба и набор за венозна инфузия. ▼ Antithrombin III е плазмен биопродукт с $t_{1/2}$ 3 дни. При комедикация с хепарин плазменият полуживот на препарата може да бъде съкратен наполовина, а при ДИК синдром – до няколко часа. ▲ Една международна единица (1 IU, респ. UI) притежава активността на антитромбин III в 1 ml прясна нормална човешка плазма. Антитромбин III е *гликопротеин*. Представлява *серин протеазен инхибитор* и е *главен инхибитор на кръвосъсирването*. Противокръвосъсирващият му ефект се дължи на образуване на ковалентни връзки с активните центрове на сериновите протеази и тяхното блокиране. Плазмените фактори, които най-силно се инхибират, са: тромбин и фактор Ха, но също така той блокира активираните фактори VII, IX, XI и XII. При възрастни препаратът проявява пълната си активност, а при новородени – около 50%. Активността на антитромбина се потенцира от хепарин, а антикоагулантият ефект на хепарина зависи от наличието на антитромбин.

Показания: Вроден или придобит дефицит на антитромбин III у пациенти с плазмено ниво на антитромбин III под 70% в сравнение с нормата. При тях препаратът е показан за лечение и профилактика на тромботични и тромбоемболични нарушения, свързани с хирургични операции, бременност, раждане; при неадекватен или липсващ отговор на хепариновата терапия; при риск от развитие или при развил се ДИК синдром.

Приложение: Разтворите на Antithrombin III Immuno се приготвят *ex tempore* с приложения разтворител. Препаратът се въвежда *венозно* в доза, осигуряваща поддържането на плазмено ниво на антитромбин III не по-малко от 70% от нормалното, за да се предотврати тромботичният риск. При възрастни обикновено се започва с доза 1500 IU. ПД е 750 IU през интервали от 8 или 12 h. В повечето случаи 1 IU/kg т.м. антитромбин III повишава плазменото ниво с 2%. При ДИК синдрома консумацията на антитромбин е висока и 1 IU/kg повишава плазменото ниво на антитромбин само с 1%.

Нежелани реакции: Повишаване на т.т., обриви, задух, анафилактичен шок.

BEMIPARIN – INN (ATC код: B01AB12)

● **Zibor® 2500** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 0,2 ml, съдържащи 2500 IU антифактор Ха (оп. по 2, 6, 10,30 и 100 бр.). Bemiparin принадлежи към нискомолекулните хепарини. Действа *антикоагулантно* и *антиагрегантно*. *Намалява активността главно на тромбоцитен фактор Ха (тромбокиназа или фактор на Стюарт) и по-слабо на фактор IIa (тромбин)*. При общи хирургични интервенции с *умерен риск за развитие на венозна тромбоемболия* в деня на хирургичната интервенция бемипарин се прилага *подкожно* в умбиликалната област, 2 h преди или 6 h след хирургичната интервенция в доза 2500 UI. През следващите дни препаратът се прилага в същата доза 1 път на ден в продължение на 7 до 10 дни. При *ортопедични* хирургични интервенции с *висок риск за развитие на венозна тромбоемболия* в деня на хирургичната интервенция бемипарин се прилага *подкожно*, 2 h преди или 6 h след хирургичната интервенция в доза 3500 UI. През следващите дни препаратът се прилага в същата доза 1 път на ден в продължение на 7 до 10 дни.

DALTEPARIN SODIUM – INN (ATC код: B01AB04)

● **Fragmin®** (Pfizer Enterprises SARL) – инжекционен разтвор в предварително напълнени стъклени спринцовки 2500 aHa IU/0.2 ml, 5000 aHa IU/0.2 ml, 7500 aHa IU/0.3 ml, 10000 aHa IU/0.4 ml, 12500 aHa IU/0.5 ml, 15000 aHa IU/0.6 ml, 18000 aHa IU/0.72 ml и 25000 aHa IU/1 ml (оп. по 1 бр. с игла); инжекционен разтвор 10000 aHa IU/2 ml в стъклени ампули (оп. 1 бр.). ▲ Далтепарин е нискомолекулен хепарин-натрий с м.м. 4000–6000 Da, извлечен от свинска мукоза. Той инхибира по-силно активирането на фактор Ха и сравнително по-слабо фактор IIa.

Показания: Профилактика на тромбоза на дълбоките вени и пулмонална емболия; предотвратяване на съсирването в екстракорпоралната система по време на хемодиализа и хемофилтрация при БН; предоперативна профилактика на тромбози; нестабилна *angina pectoris*, нетрансмурален миокарден инфаркт.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: При остри дълбоки венозни тромбози се назначава по 200 UI/kg *подкожно* един път дневно (МДД 18000 UI). При болни на хемодиализа и хемофилтрация с продължителност до 4 h далтепарин се прилага *bolus i.v.* в ЕД 5000 UI. За предоперативна профилактика на тромбози в общата хирургична практика при пациенти с умерен риск той се инжектира *подкожно* в доза 2500 UI 1–2 h преди операцията, а след операцията се прилага в същата доза 1 път на ден в продължение на 5–10 последователни дни. При високорискови пациенти далтепарин се инжектира *подкожно* в доза 5000 UI 1–2 h преди и 8–12 h след операцията, като в следващите 5–10 дни се прилага в същата доза всяка сутрин. При пациенти с *не-Q-миокарден (нетрансмурален) инфаркт* се назначава *подкожно* по 120 UI/kg/12 h в продължение на 6–10 дни. МДД далтепарин е 20000 UI s.c.

Нежелани реакции: Кръвотечения, *подкожни хематоми* в областта на инжектиране, *обратима тромбоцитопения*, преходно повишаване серумните нива на чернодробните трансаминази, алергични (вкл. анафилактични) прояви, значително удължаване времето на кръвосъсирване. *Антидот* на далтепарин е протаминът (1 mg протамин инактивира 100 UI далтепарин). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към нискомолекулярни хепарини, цереброваскуларни или други кръвоизливи, мозъчна аневризма, тежка неконтролирана АХ.

ENOXAPARIN SODIUM – INN (ATC код: B01AB05)

● **Clexane®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки по 20 mg/0.2 ml, 40 mg/0.4 ml, 60 mg/0.6 ml и 80 mg/0.8 ml (оп. по 2 и 10 бр.); 100 mg/1 ml (оп. 2 бр.) и 300 mg/3 ml (оп. 1 бр.). ▲ Еноксипаринът е нискомолекулен *дериват на хепарина* с м.м. около 4500 Da. Действа *антикоагулантно* и *антиагрегантно*. *Намалява активността главно на тромбоцитен фактор Ха (тромбокиназа или фактор на*

Стюарт) и по-слабо на фактор IIa (тромбин). В сравнение с хепарин еноксапаринът има по-силен антиагрегантен и сравнително по-слаб антикоагулантен ефект.

Показания: За профилактика на тромбоемболия особено в ортопедичната и коремната хирургия, за лечение на тромбоза на дълбоките вени и профилактика на хиперкоагулация в системата за екстракорпорална циркулация при провеждане на хемодиализа.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се *подкожно* в предно- или заднолатералната част на корема на лумбално ниво. Обикновено за профилактика на тромбоза на дълбоките вени 2 h преди хирургичната операция се инжектират еднократно 40 mg еноксапарин, а за лечение – по 40 mg 1 път на ден в продължение на 7–10 дни.

Нежелани реакции: Асимптоматична тромбоцитопения, алергични реакции, възпаление в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Кръвотечения от различен произход, свръхчувствителност към препарата.

HEPARIN SODIUM – INN (ATC код: B01AB01)

● **Heparin-Natrium®** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за инжектиране 25 000 IU/5 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Heparinum WZF®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – инжекционен разтвор 25 000 IU/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Viatromb®** (Cyanthus GmbH) – дермален спрей в стъклени флакони от 11.5, 20, 25 и 40 g с пулверизатор (оп. по 1 бр.). В 1 g спрей се съдържат 2400 IU хепарин. ▼ При i.v. въвеждане в по-ниски дози хепаринът има $t_{1/2}$ 90 до 120 min, а в по-високи – от 3 до 5 h. Неговият Vd е много нисък (0,058 l/kg) поради висок афинитет към плазмените протеини. Хепаринът има висока м.м. и не преодолява плацентарната бариера. Подкожната му бионаличност е ниска (15–30%). ▲ Хепаринът се свързва с ензимния инхибитор антитромбин III и повишава до 1000 пъти неговата активност спрямо активираните коагулационни фактори II (тромбин) и X (тромбокиназа). По този механизъм инактивира тромбина и . блокира превръщането на фибриногена във фибрин. Антикоагулантния му ефект се проявява както *in vivo*, така и *in vitro*. Хепаринът потиска тромбин-индуцираната агрегация и адхезията на тромбоцитите. Активира фибринолитичните свойства на кръвта. Удължава времето на кръвосъсирване пропорционално на приложената доза, забавя рекалцификацията на плазмата. Антикоагулантния му ефект се проявява 10 min след i.v. инжектиране и продължава около 4 h. Хепаринът намалява съдържанието на липиди в кръвта, което вероятно се дължи на освобождаването на липопротеинлипаза, хидролизираща триглицеридите до свободни мастни киселини. Подобрява коронарния кръвоток, има слаб съдоразширяващ ефект. Блокира хиалуронидазата.

Показания: В комплексната терапия на ОМИ; тромбоемболичната болест; заболяванията на кръвта, протичащи с повишена съсирваемост; имунни нефропатии; като директен антикоагулант при кръвопреливания, екстракорпорално кръвообращение, сърдечни и съдови операции, диализни процедури.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение. Антикоагулантния ефект на хепарина е оптимален, ако времето на кръвосъсирване е постоянно удължено 2 до 3 пъти в сравнение с нормалните стойности (5–7 min). При възможност за контрол на АРТТ удължаването му с 1,5 до 2 пъти се счита за оптимална коагулация. В случай на приложение на хепарин при оперативно лечение на остра венозна или артериална непроходимост (напр. тромбемболии) през първия ден след операцията времето на кръвосъсирване и АРТТ се определят най-малко 2 пъти, а през втория и третия ден – най-малко 1 път. Хепарин-натрият се прилага венозно – струйно или инфузионно (с лечебна цел) или дълбоко подкожно (за профилактика). В сравнение с натриевите калциевите соли на хепарина при подкожно инжектиране са по-слабо болезнени. Начинът на приложение на препарата и неговото дозиране (обикновено в еднакви ЕД) зависят от характера на заболяването и са индивидуални. През последните 1–2 дни преди спиране на хепарина се въвеждат ниски дози – 5000, респ. 2500 IU/24 h, като едновременно се приема орален антикоагулант – аценокумарол или варфарин*. (1) Най-често за терапевтични цели хепарин-натрият се инфузира венозно в доза 15 IU/kg/h, което за възрастен човек с т.м. около 70 kg възлиза на 1000 IU/h. За постигане на бърз и подходящ антикоагулантен ефект трябва преди инфузията да се въведат венозно 5000 IU хепарин (= 1 ml). ДД хепарин не трябва да превишава 60000 до 80000 IU, а максималният лечебен курс (освен в някои специални случаи) не трябва да е по-дълъг от 10 дни. (2) За профилактика на тромбози хепарин-натрият се инжектира подкожно в областта на корема в доза 5000 IU два пъти на ден. Хепариновата профилактика има определено място и в акушерската патология при ДИК синдрома. (3) Използват се и други схеми: а) При ОМИ хепаринът се инфузира i.v. 72 h с перфузор при скорост на въвеждане от 1000 до 1500 IU/h. б) При остра венозна или артериална непроходимост хепаринът се прилага венозно капково от 400 до 450 IU/kg/24 h през първите 3–5 дни. ДД се разрежда с 1200 ml стерилен физиологичен разтвор. Скоростта на инфузията е 20 k/min. В следващите дни се преминава към фракционирано венозно инжектиране на хепарин по 100 IU/kg/4 h. Лечението продължава 14–16 дни. в) При остра непроходимост на съдовете на ретината отначало се въвеждат венозно от 5000 до 10 000 IU хепарин, а след това в продължение на 2–7 дни се прилагат от 20000 до 40000 IU/24 h, разделени на 6 еднакви ЕД през 4 h. г) В случай на директно кръвопреливане във вената на донора еднократно се въвеждат от 7500 до 10000 IU хепарин. (4) Дермалният спрей Viatromb® (C05BA03) е показан при заболявания на повърхностните вени – варикозен синдром, тромбоза на вените, постромбозен синдром, варици, оток (поради обездвижване, контузия, разтягане или възпаление на сухожилните влакна), повърхностни спортни и други травми, хематоми (причинени от инфекции или продължителни венозни инфузии). Viatromb® се прилага локално 3–4 пъти на ден, като със спрея се напръскват болните участъци от кожата. При болезнени венозни тромбози или флебити масажират се забранено. Лечението продължава до 14 дни. (5) При деца хепаринът се инфузира i.v. отначало в доза 50 IU/kg, последвана от 100 IU/kg на всеки 4 h или 20000 IU/m²/24 h непрекъснато.

Нежелани реакции: Хематурия, хеморагии, алергични реакции. Антагонист на хепарина е протамин сулфатът. С повишено внимание трябва да се прилага хепарин при язвени и туморни увреждания на стомаха и червата, кахексия, АХ

с налягане по-високо от 180/90 mm Hg. Хепаринът не трябва да се смесва *in vitro* с други лекарства поради възможност от физикохимични несъвместимости. Хепаринът *не притежава фибринолитична активност* и затова той не разтваря съществуващите съсиреци. **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, хеморагичен инсулт, тежка форма на АХ (диастолично налягане над 120 mm Hg), кръвоизливи с различна локализация (с изключение на тези при емболичен инфаркт на бъбреците или белите дробове), бактериален ендокардит, тежки нарушения във функциите на бъбреците и черния дроб, левкози, апластична анемия, остро развиваща се аневризма на сърцето, хемофилия, тромбоцитопения, съдова пурпура, заплашващ аборт, съмнение за малигнена неоплазма с хеморагичен риск, нефролитиаза и уретролитиаза, хроничен алкохолизъм. Хепаринът *не трябва да се инжектира мускулно* поради образуване на хематоми!

NADROPARIN CALCIUM – INN (АТС код: B01AB06)

● **Fraxiparine®** (Glaxo Group Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 9500 IU Anti-Xa IU/ml в предварително напълнени спринцовки по 0.2 ml, 0.3 ml, 0.4 ml, 0.6 ml, 0.8 ml и 1 ml (оп. по 10 бр.). ● **Fraxiparine forte®** (Glaxo Group Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 19 000 IU Anti-Xa IU/ml в предварително напълнени спринцовки по 0.6 ml, 0.8 ml и 1 ml (оп. по 10 бр.). ● **Fraxiparine Multi®** (Глаксо СмитКлайн ЕООД) – инжекционен разтвор с концентрация 9500 IU Anti-Xa IU/ml в многодозови стъклени флакони по 5 ml, еквивалентни на 47 500 Anti-Xa IU (оп. 10 бр.). ▼ Съдържа разтвор на нискомолекулен дериват на хепарина със средна м.м. 4500 Da и субкутанна бионаличност 98%. ▲ *Намалява активността главно на тромбоцитен фактор Ха (тромбокиназа или фактор на Стюарт) и по-слабо на фактор IIa (тромбин).* За разлика от нефракционирания стандартен хепарин надропарин подобно на другите нискомолекулни хепарини има по-силен антиагрегантен и сравнително по-слаб антикоагулантен ефект и затова при предозиране рискът от кръвоизливи е по-малък. Надропарин има мощен и продължаващ около 18 h антитромботичен ефект. В терапевтични дози не променя времето на кръвене и повлиява слабо времето на кръвосъсирване.

Показания: Профилактика на флеботромбози.

Приложение: Надропарин се инжектира *подкожно* в предно- или заднолатералната част на корема на лумбално ниво в доза 0,3–0,6 ml 2 h преди хирургичната операция, а след това по 1 път дневно в същата доза. Мускулно и венозно не се прилага.

Нежелани реакции: Алергични прояви (изискващи замяната на препарата с орални антикоагуланти), хеморагии, тромбоцитопения, малки хематоми в мястото на инжектиране. Рискът от кръвоизливи е висок при болни с АХ, бъбречна и ЧН. При *предозиране* се прилага протамин сулфат. *Около 0,6 ml протамин сулфат неутрализира 0,1 ml надропарин.* **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нискомолекулни хепарини, цереброваскуларни или други кръвоизливи, мозъчна аневризма, тежка неконтролирана АХ, бременност.

PARNAPARIN SODIUM – INN (АТС код: B01AB07)

● **Fluxum®** (Alfa Wassermann S.p.A.) – предварително напълнени спринцовки по 3200 aXa UI/0,3 ml, 4250 aXa UI/0,4 ml и 6400 aXa UI/0,6 ml (оп. по 6 бр.). ▼ Има елиминационен $t_{1/2}$ 6 h. Представява нискомолекулярен ГАГ с м.м. 4500 Da. Получава се чрез фрагментиране на хепарин. ▲ Действа антикоагулантно и антиагрегантно. *Намалява активността главно на тромбоцитен фактор Ха (тромбокиназа или фактор на Стюарт) и по-слабо на фактор IIa (тромбин).*

Показания: Профилактика на тромбоза на дълбоките вени в ортопедията и общата хирургия.

Приложение: Инжектира се *подкожно (не мускулно!)* в горния външен квадрант на седалищната област. Иглата на спринцовката се въвежда перпендикулярно на кожата гънка, която се стиска до пълно инжектиране на препарата. (1) *Обща хирургия.* Първата инжекция от 0.3 ml (= 3200 UI) се прави 2 h преди хирургичната операция. След това през 24 h се инжектира същата доза в продължение на 7 дни. Не е нужен контрол на тестовете за хемокоагулация. При пациенти с висок тромбоемболичен риск 12 h преди и 12 h след операцията се инжектират подкожно по-високи дози парнапарин (4250–6400 UI). В постоперативния период препаратът се инжектира *ежедневно* по 4250–6400 UI в продължение на 10 дни. (2) *Ортопедична хирургия.* Инжектира се подкожно в доза 0.4 ml (= 3200 UI) 12 h преди и 12 h след операцията. После същата доза се прилага 1 път на ден в продължение най-малко на 10 дни.

Нежелани реакции: Кръвотечение от повърхността на кожата, лигавиците, оперативната и други рани, СЧТ; преходна тромбоцитопения; в областта на инжектирането – хиперемия, болезненост, малък хематом и много рядко некроза на кожата. В случай на предозиране се използва протамин сулфат. *За инхибиране на 0,1 ml парнапарин са нужни 0,6 ml протамин.* **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, тромбоцитопения, язвена болест, язвен колит, остър бактериален ендокардит, хеморагичен инсулт, повишена чувствителност към продукта.

REVIPARIN SODIUM – INN (АТС код: B01AB08)

● **Clivarin®** (Abbott GmbH&Co.KG) – инжекционен разтвор с концентрация 5726 Anti-Xa IU/ml в предварително напълнени спринцовки по 0.25 ml (1432 UI), 0.6 ml (3436 UI) и 0.9 ml (5153 UI) (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Clivarin Pen®** (Abbott GmbH&Co.KG) – инжекционен разтвор 3 ml (5726 Anti-Xa IU/ml) в многодозова писалка за 10 инжектирания по 0,25 ml (= 1432 UI) (оп. 1 бр.). ▼ Лекарствените продукти съдържат нискомолекулярен хепаринов фрагмент с м.м. 3500–4000 Da с анти-Xa активност, получен от свинска чревна мукоза чрез нитриране. Ревипарин има $t_{1/2}$ 3 h. Бионаличността му след s.c. инжектиране е 95% за разлика от нефракционирания хепарин, чиято подкожна бионаличност е 15–30%. ▲ *Намалява активността главно на тромбоцитен фактор Ха (тромбокиназа или фактор на Стюарт) и по-слабо на фактор IIa (тромбин).*

Показания: Пред- и постоперативна профилактика на *дълбоки венозни тромбози* с нисък и среден тромбоемболичен риск.

Приложение: (1) Обикновено за *първична профилактика* на емболия и тромбоза 2 h преди операция в хирургичната практика в умбиликалната област се инжектират 0,25 ml (1432 UI) ревипарин. След това в продължение на 7 до 14 дни се

инжектира същата доза по 1 път на ден. (2) В ортопедичната хирургия при протезиране на тазобедрената или колянната става обичайната ДД ревипарин е 0,6 ml (3436 UI) в една апликация в продължение поне на 14 дни. Първата подкожна инжекция трябва да се направи 12 h преди операцията.

Нежелани реакции: Алергични реакции, кръвотечения, тромбоцитопения. При болни с намалена бъбречна функция и ЗБ е възможно да се индуцира хипералдостеронизъм. **Противопоказания:** Алергия, повишена склонност към кървене, бременност, свръхчувствителност, мускулно или венозно инжектиране на препарата.

SULODEXIDE – INN (АТС код: B01AB11)

● **Vessel Due F®** (Alfa Wassermann S.p.A.) – инжекционен разтвор 600 LSU/2 ml в ампули (оп. 10 бр.) и меки капсули 250 LSU (оп. 25 бр.). ▲ Сулодексид се натрупва в ендотела на съдовете. *Потиска тромбоцитната агрегация.* Антитромботичното му действие е свързано с дозозависимо инхибиране на активирания фактор X и по-слабо на тромбина, а хиполипидемичното действие се дължи на освобождаване на липопротеинлипаза.

Показания: Атеросклероза на периферните артерии с риск от тромбообразуване, *флебопатии* на долните крайници, съдови ретинопатии, диабетични васкуло- и нефропатии, ОМИ (с цел вторична профилактика).

Приложение: По 650 LSU i.m./24 h в продължение на 15 до 20 дни. След това се назначава *орално* по 250 LSU/12 h в продължение на 30–40 дни, като се приема между две хранения. За *вторична профилактика на миокарден инфаркт* сулодексид се инжектира мускулно по 600 LSU/24 h в продължение на 30 дни, като се започва 7 до 10 дни след началото на острия инфаркт. След това в продължение на 12 мес. и по-дълго препаратът се приема орално по 500 LSU/12 h.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгии, кожни обриви; болезненост в областта на инжектиране, парене и образуване на хематом. **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, бременност, повишена чувствителност към сулодексид. При лечение с препарата е необходимо регулярно да се контролира коагулограмата.

B01AC Тромбоцитни антиагреганти (с изключение на хепарин)

- | |
|---|
| (1) Тромбоцитни COX-1 инхибитори, потискащи синтеза на TxA ₂ : Acetysal Cardio®, Aspirin Protect®, Indobufen*
(2) Блокери на ADP-рецептори (тиенопиридини): Cangrelor, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine
(3) Инхибитори на GP IIb/IIIa фибриногеновите рецептори (дезинтегрини): Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban
(4) Блокери на тромбоновите PAR-1 рецептори: Vorapaxar
(5) Простагландининови аналози: Alprostadil (PGE ₁), Iloprost (PGI ₂), Selexipag
(6) Фосфодиестеразни инхибитори: Cilostazol, Dipyridamole |
|---|

ABCSIXIMAB – INN (АТС код: B01AC13)

● **ReoPro®** (Janssen Biologicals B.V.) – разтвор за инфузия или инжектиране 10 mg/5 ml в ампули (оп. 1 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. Приготвените инфузионни разтвори са стабилни в продължение на 12 h. ▲ Abciximab е химерно производно на MAB 7E3, при което хуманизираният химерен Fab фрагмент запазва само променливия регион от изходното анти тяло от мишка. Препаратът инхибира тромбоцитната агрегация.

Показания: В допълнение към перкутанната транслуминална коронарна ангиопластика или атеректомия за предотвратяване на усложнения, свързани с остра сърдечна исхемия; в комбинация с хепарин за предотвратяване на сърдечни исхемични усложнения на пациенти с нестабилна ангина, неотговарящи на конвенционална терапия, на които в следващите 24 h предстои планова перкутанна коронарна интервенция; не-Q-миокарден инфаркт; наличие на клинични или ангиографски белези за съществуващ висок инфарктогенен риск; през първите 12 h от развитие на ОМИ; ранна постинфарктна ангина или нестабилна ангина поне с два стенокардни пристъпа и с ЕКГ промени в предишните 24 h.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Abciximab е предназначен за комедикация с Аспирин и хепарин. Целта е времето на кръвотечение да се поддържа в рамките на 300 до 500 s. Обикновено абциксимаб се въвежда *i.v. bolus* в доза 0,25 mg/kg, последвана от *i.v. инфузия* в доза 0,125 mcg/kg/min в продължение на 12 h. Пациенти с нестабилна angina pectoris, неотговарящи на конвенционална терапия, на които след 24 h предстои планова перкутанна коронарна интервенция, могат да бъдат третирани с абциксимаб в доза 0,25 mg/kg *i.v. bolus*, последвано от 18 до 24-часова *i.v. инфузия* в доза 10 mcg/min, вкл. 60 min след изпълнение на перкутанната коронарна интервенция.

Взаимодействия: Хепаринът и другите антикоагуланти засилват антиагрегантния ефект на препарата.

Нежелани реакции: С честота около 10% от случаите – хипотензия, болки, гадене, кръвоизливи (понякога големи); с честота от 1% до 10% – брадикардия, периферни отоци, малки кръвотечения, тромбоцитопения, анемия, плеврален излив. **Противопоказания:** Активен вътрешен кръвоизлив, значим пресен (с давност до 6 седмици) кръвоизлив от СЧТ или урогениталния тракт, анамнеза за мозъчно-съдови инциденти през последните 24 мес. или мозъчно-съдови инциденти със значителен неврологичен дефицит, лечение с орални антикоагуланти през последните 7 дни (ако РТ е по-малко или равно на 1,2 пъти контролните стойности), тромбоцитопения (<100000 клетки/mcl), операция или травма през последните 6 седмици, интракраниален тумор, артериовенозна малформация или аневризма, тежка неконтролирана АХ, анамнеза за васкулит, използване на декстран преди или по време на перкутанната транслуминална коронарна ангиопластика, свръхчувствителност към абциксимаб или към миши протеини.

ACETYSALICYLIC ACID – INN (АТС код: B01AC06)

● **Acard®** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 150 mg (оп. 30 и 60 бр.).
● **Acessal Protect®** (Химакс Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. 40 бр.). ● **Acetylin Protect®** (Софарма АД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Acetysal Cardio®** (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 10, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ● **Anopyrin®** (Zentiva a.s.) – таблетки 100

mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Аpiri®** ("Чайкафарма" АД) – ентeросолвeнтни таблеткитe 100 mg (оп. по 20, 30 и 150 бр.). ● **ASA Krka®** (KRKA, d.d., Novo mesto) – стомашно-устойчиви таблеткитe по 75, 100 и 160 mg (оп. 30 и 60 бр.). ● **Aspetax Protect Adip Aspetax Protect Adipharm harm®** (Адифарм ЕАД) – стомашно-устойчиви таблеткитe 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Aspetin Protect Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – таблеткитe 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Aspirin Protect® 100** (Байер България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблеткитe 100 mg (оп. по 10, 20, 40, 50 и 90 бр.). ● **Axanum®** (AstraZeneca AB) – капсули, съдържащи 81 mg ацетилсалицилова киселина и 20 mg езомепразол (протонен инхибитор) (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Cardioprin® 75 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблеткитe, съдържащи 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Cardioprin® 100 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблеткитe, съдържащи 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **CoroASS® 100 mg** (G.L. Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблеткитe, съдържащи 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Thrombo ASS®** (Lannacher Helmittel GmbH) – филмирани ентeросолвeнтни таблеткитe 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Tusari®** (Pfizer Europe MA EEIG) – стомашно-устойчиви таблеткитe по 75 и 100 mg (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ● **Unirex®** (ЕТ „Бора – 1001 – Р. Джамбазов“) – диспергиращи се таблеткитe 75 mg (оп. 100 бр); предварително се разтварят в чаша вода. ● **Unispir®** (Phos Pharma Ltd) – стомашно-устойчиви таблеткитe 100 mg (оп. по 10 и 20 бр). ● **Zerotromb®** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – стомашно-устойчиви таблеткитe 100 mg (оп. по 10, 28, 28, 30 и 100 бр). ▲ В ниски ДД от 75–100 до 325 mg ацетилсалициловата киселина проявява *антиагрегантен ефект*, защото свързва ковалентно COX в тромбоцитите и инхибира продукцията на TxA_2 , без да повлиява ендотелната COX и синтеза на PGI_2 . Поради липса на ядро тромбоцитите не могат да синтезират нови протеини. Те не могат да заместят необратимо блокираната COX чрез нов синтез на ензима и да продължат образуването на тромбосан до края на живота си (около 7 дни). Вероятно нейната терапевтична ефективност се дължи не само на антиагрегантния ѝ ефект. Предполага се, че значение имат още следните свойства на ацетилсалициловата киселина: намаляване биосинтеза на някои проинфламаторни цитокини (IL-2, IL-6 и интерферони) в левкоцитите; предотвратяване на предизвиканото от макрофагите активиране на фибробластите; намаляване на предизвиканото от никотина (у тютюнопушачите) активиране на ендотела; намаляване на коронарната вазоконстрикция, предизвикана от хипоксията; антиоксидантно действие и др. Другите антитромботични лекарства са по-малко ефективни в сравнение с ацетилсалициловата киселина и при добра поносимост тя е лекарство на първи избор.

Показания: Антиагрегантният ефект на ацетилсалициловата киселина се използва за профилактика на тромбози, ОМИ, ИБС, МСБ, антифосфолипиден синдром (наблюдаван понякога у жени с рецидивирал аборт).

Рискова категория за бременност: С (в ниски ДД) и D – във високи антиревматични дози през третия триместър.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) На базата на резултатите от няколко клинични изследвания напоследък се препоръчват ниски ДД ацетилсалицилова киселина – от 75 до 100 mg в 1 орален прием непосредствено след обяд или вечеря, при които улцерогенният риск е най-нисък. В Русия препоръчаната ДД е 125 mg, а в САЩ – 81 mg. (2) При данни или съмнение за започващ ОМИ се препоръчва пациентът да съвече 1 таблетка ацетилсалицилова киселина от 300–325 mg и да я задържи под езика 2–3 min, след което да я погълне със 150–200 ml вода. По този начин се предотвратяват до 30% от тромботичните СС усложнения. (3) За профилактика и лечение на усложнения при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение ацетилсалициловата киселина се прилага в комбинация с дипиридамом. Антиагрегантният ефект на двата препарата се сумира и с тази комбинация се намалява значително рискът от развитие на мозъчно-съдови инциденти.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, улцерогенен ефект, хипопротромбинемия със СЧ кръвоизливи и хематемеза (в тези случаи е показан фитоменадион и биофлавоноиди), конюнктивални кръвоизливи; хиперкапнея (от високи дози – при плазмено ниво 30–40 mg%); бронхоспазм; анемия, тератогенен ефект; хемолитична анемия у лица с дефицит на Г6ФД, синдром на Рей при деца под 3 г. При предозиране – салицилово отравяне (главоболие, шум в ушите, световъртеж), метаболитна ацидоза (силно податливи са малките деца). **Противопоказания:** Язвена болест, колит, хеморагична диатеза, менструация, чернодробно увреждане, деца под 16 г.

CANGRELOL – INN (АТС код: B01AC25)

● **Kengrexal®** (The Medicines Co UK Ltd) – прах 50 mg за приготвяне на инжекционен и инфузионен разтвор в стъклени флакони с вместимост 10 ml (оп. 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представява селективен, директен и обратим антагонист на аденозин дифосфат P2Y_{12} -рецепторите, локализиращи в тромбоцитите.

Показания: За превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти с ОКС, подложени на перкутанна коронарна интервенция, които не са получавали преди това орално активен антагонист на аденозин дифосфат P2Y_{12} -рецепторите.

Приложение: Преди употреба 50 mg кангрелор се разтварят с 5 ml стерилна вода за инжекции, а преди венозна инфузия полученият изходен разтвор се разрежда до 250 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Препоръчаната доза кангрелор при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция, е 30 mcg/kg i.v. bolus, последвана от венозна инфузия в доз 4 mcg/kg/min. Болусното инжектиране и инфузията трябва да започнат преди коронарната процедура и да продължат поне 2 h. По преценка на лекаря инфузията може да продължи до 4 h. Тридесет минути преди края на инфузията може да се приложи натоварваща доза орален антагонист на аденозин дифосфат P2Y_{12} -рецепторите или празугрел, след което се преминава хронична терапия с орален антагонист на аденозин дифосфат P2Y_{12} -рецепторите.

Нежелани реакции: Хематоми (периорбитален, подкожен), кръвотечения (епистаксис, хемоптоя, хематурия, остра БН, менорагия), ексимози, диспнея, понижаване на хемоглобиновите нива, сърдечна тампонада, хемодинамична

нестабилност, кожни обриви, сърбеж, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, активно патологично кървене, тежка АХ, анамнеза за мозъчен инсулт или транзиторни исхемични пристъпи.

CILOSTAZOL – INN (АТС код: B01AC23)

● **Cilostazol Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки 100 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Lostrazin®** (Actavis Group PTC ehf) – таблетки 100 mg (оп. по 30, 56 и 60 бр.). ● **Selexol®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ▲ Представлява инхибитор на PDE3 с тромбоцитен антиагрегиращ и периферен вазодилатативен ефект.

Показания: За увеличаване на максималното и безболезнено разстояние при ходене при болни с *claudicatio intermittens*, които нямат болка в покой и са без доказателства за некроза на периферните тъкани (II стадий на периферна артериална болест).

Приложение: По 100 mg два пъти на ден (30 min преди закуска и вечеря). Приемането на продукта с храна повишава неговата МПК и честотата на НЛР. След 3-месечна терапия лекарят преценява необходимостта от прекратяване на приложението на цилостазол.

Противопоказания: Повишена активност към цилостазол, КК ≤ 25 ml/min, чернодробно увреждане, застойна СН, бременност, активна пептична язва, пролиферативна диабетична ретинопатия, неконтролирана АХ, анамнеза за тахикардии, удължен QTc интервал, комедикация с ≥ 2 тромбоцитни антиагреганта и/или антикоагуланта, нестабилна стенокардия (респ. миокарден инфаркт, коронарна интервенция или хеморагичен инсулт) през последните 6 мес.

CLOPIDOGREL – INN (АТС код: B01AC04)

● **Agreta®** (Pharmak Spolka z.o.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 28 и 30 бр.). ● **Clopez®** (Alkaloid INT d.o.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Clopidogrel Accord®** (Accord Healthcare Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel AL®** (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Invent Farma®** (Invent Farma S.L.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Genericon®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Clopidogrel GSK®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Clopidogrel Jenson®** (Jenson Pharmaceutical Services Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28, 84 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Medico Uno®** (Medico Uno Pharma Kft.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Pentafarma®** (West Pharma) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Ratiopharm®** (Teva Pharma B.V.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Romastru®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Clopidogrel Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 84 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Vale Pharmaceuticals®** (Vale Pharmaceuticals Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidostad®** (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **ClopiGamma®** (Woerwag Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Clopipeg®** (IWA Consulting Aps) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Clopitan®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Clopix®** (Dr. Reddys Lab. UK Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Cloroden®** (Kwizda Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Egitromb®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28, 84 и 100 бр.). ● **Glophenel®** (Софарма АД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Grepid®** (Pharmathen S.A.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Kaledra®** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 84 и 100 бр.). ● **Lofradyl®** (Zaklad Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **PlaquEx®** (Чайкафарма АД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Platel®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Plavix®** (Sanofi Pharma Bristol-Mayers Squibb) – филм-таблетки 75 mg (оп. 28 бр.). ● **Tessyron®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tingres®** (JSC Grindeks) – филм-таблетки 75 mg (оп. 28 бр.). ● **Trogan®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28 и 84 бр.). ● **Trombex®** (Zentiva a.s.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Vatoud®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▼ Има t_{max} 1 h и $t_{1/2\beta}$ – 8 h. ▲ Метаболитите на тиаенопиридините, към които принадлежи клопидогрел, блокират ADP-рецепторите и намалява тромбоцитната адхезия и агрегация. Максималният ефект на клопидогрела се проявява след 3–7 дни. В сравнение с *ticlopidine* (който е също тиаенопиридин) антиагрегантният ефект на клопидогрела се развива по-бързо. По отношение на инхибирането на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация 75 mg clopidogrel на ден са еквивалентни на тиклопидин, приеман в доза 250 mg/12 h.

Показания: Предпазване от атеротромботични инциденти при *възрастни*, страдащи от миокарден инфаркт (от няколко до ≤ 35 дни), ИМИ (от 7 до ≤ 180 дни), ХАНК, ОКС без ST елевация, ОМИ с ST елевация или стентирани болни след перкутанна коронарна ангиопластика (в комбинация с ацетилсалицилова киселина), за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични събития при предсърдно мъждене.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: По 75 mg на ден в 1 орален прием.

Взаимодействия: Clopidogrel потенцира терапевтичните ефекти и токсичността на антикоагулантите, НСПВЛ, дипиридамола. Той увеличава антиагрегантния ефект на Аспирин с около 25–30% при едновременно приложение.

Нежелани реакции: С честота >10% – храносмилателни нарушения, гадене, повръщане; 1–10% – обриви, сърбеж, диария, СЧ кръвоизливи, хепатотоксичност; <1% – неутропения, увеличаване времето на кръвотечение, вътречерепни

кръвоизливи. **Противопоказания:** Активна форма на язвена болест, интракраниален кръвоизлив, свръхчувствителност към препарата или неговите съставки.

CLOPIDOGREL & ACETYSALICYLIC ACID (ATC код: B01AC30)

● **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva® 75 mg/75 mg** (Teva Pharma B.P.) – филмирани таблетки, съдържащи по 75 mg клопидогрел и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva® 75 mg/100 mg** (Teva Pharma B.P.) – филмирани таблетки, съдържащи по 75 mg клопидогрел и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). *Продуктите са разрешени от EMA.* ● **Clopidogrel/ASA Billev® 75 mg/75 mg** (Billev Pharma ApS) – филмирани таблетки, съдържащи по 75 mg клопидогрел и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Clopidogrel/ASA Billev® 75 mg/100 mg** (Billev Pharma ApS) – филмирани таблетки, съдържащи по 75 mg клопидогрел и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **DuoPlavin® 75 mg/100 mg** (Sanofi Pharma Bristol-Mayers Squibb SNS) – филмирани таблетки, съдържащи по 75 mg клопидогрел и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 14, 28 и 30 бр.). *Показани са за продължително приложение на възрастни с:* а) ОКС без ST-елевация (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-вълна), вкл. стентирани болни след перкутанна коронарна интервенция; б) ОМИ с ST-елевация. По преценка на кардиолога се приема един от двата продукта (75 mg/75 mg или 75 mg/100 mg) в ДД 1 таблетка вечер след хранене.

DIPYRIDAMOLE – INN (ATC код: B01AC07)

● **Antistenocardin®** (Софарма АД) – филм-таблетки 25 mg (оп. по 30 и 60 бр.) и 75 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Biocardin®** (Инбиотех България) – обвити таблетки по 25 mg (оп. по 30, 60, 90 и 180 бр.), 50 mg (оп. 30, 60 и 90 бр.) и 75 mg (оп. 30 и 90 бр.). ● **Dipyridamole Actavis®** (Actavis Group PTC ehf) – капсули с удължено освобождаване 200 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ▲ Дипиридамолят блокира фосфодиестеразата и натрупва cAMP. *Потиска тромбоцитната агрегация.* Блокира аденозиндезаминазата и натрупва аденозин в миокарда и тромбоцитите. Активира биосинтеза на PGI₂ и на PGD₂ и проявява *известен коронародилатативен ефект.* В сравнение с ацетилсалициловата киселина, която потиска главно тромбоцитната агрегация, дипиридамолят потиска по-силно адхезията на тромбоцитите към съдовата стена и по-малко – тяхната агрегация. Според някои изследвания дипиридамолят *стимулира продукцията на интерферон и действа имуностимулиращо при грип.*

Показания: *Исхемични нарушения в кръвооросването на мозъка* (в комбинация с ацетилсалицилова киселина), болни с ИБС с непоносимост или противопоказания за приемане на ацетилсалицилова киселина. Предимствата на дипиридамоля в този случай са отсъствие на улцерогенна и тератогенна активност. С *диагностична цел* дипиридамолят се прилага във висока доза (300 до 400 mg 45 min преди инжектиране на ²⁰¹Tl) за проява на скрита коронарна недостатъчност при т. нар. *дипиридамолят-талиева проба с физическо натоварване.*

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Дипиридамолят се приема орално преди хранене. За профилактика и лечение на усложнения при *исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение* той се назначава в доза 75 mg 3 пъти на ден в комбинация с ацетилсалицилова киселина. При пациенти с ИБС, показали непоносимост към ацетилсалицилова киселина, дипиридамолят се предписва по 50–75 mg 3 пъти на ден. ДД дипиридамолят при деца е 5 mg/kg, разделена в три приема.

Взаимодействия: Според FDA като тромбоцитен антиагрегант дипиридамолят обикновено се комбинира с кумаринови антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина. Дипиридамолят потенцира хепариновата токсичност.

Нежелани реакции: При над 10% от случаите при i.v. апликация на дипиридамолят се наблюдават екзацербация на angina pectoris, главоболие и замаяност (у нас инжекционната форма на дипиридамолят не е регистрирана). В 1–10% наблюдават преходна хипотензия, тахикардия, кожни обриви, абдоминален дискомфорт, диспнея. За разлика от нитратите *дипиридамолят не разширява, а свива коронарните колатерали.* При предозиране (ДД >400 mg) у пациенти с ИБС той може да предизвика *феномена на откраждане* (неблагоприятно преразпределяне на кръвта през коронарните колатерали от исхемизирани към здравите участъци на миокарда). **Противопоказания:** Генерализирана коронаросклероза със стеноза на коронариите, повишена чувствителност към дипиридамолят.

EPTIFIBATIDE – INN (ATC код: B01AC16)

● **Eptifibatide Accord®** (Accord Healthcare Ltd.) – инфузионен разтвор 75 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Eptifibatide Strides®** (Mylan S.A.S.) – инжекционен разтвор 20 mg/10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.); инфузионен разтвор 75 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Integrilin®** (Glaxo Group Ltd) – инжекционен разтвор 20 mg/10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.); инфузионен разтвор 75 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. ▲ Ептифибатид е цикличен хептапептид, който съдържа 6 аминокиселини. Той *инхибира обратимо и дозозависимо тромбоцитната агрегация като пречи на свързването на фибриногена, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към фибриногеновите GPIIb/IIIa-рецептори.* За разлика от abciximab ептифибатид е специфичен инхибитор на тези гликопротеинни (GP) рецептори и не се свързва с други интегрини. Венозната инфузия на Integrilin води до бързо и обратимо *петкратно удължаване на времето на кървене.*

Показания: Ептифибатид се прилага с *ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин* за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван през последните 24 h и при които са налице промени в ЕКГ и/или елевация на сърдечните ензими. Ептифибатид е полезен при болни с висок риск за развитие на ОМИ в рамките на първите 3 до 4 дни след поява на симптоми на остра стенокардия, вкл. тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Приложение: (1) При възрастни (≥ 18 г.) пациенти с *нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец* се препоръчва епителифатид да бъде въведен еднократно i.v. bolus в доза 180 mcg/kg, последвана от продължителна венозна инфузия в доза 2 mcg/kg/min. Инфузията продължава не повече от 72 h, респ. до започване на хирургична интервенция за поставяне на коронарен байпас или до изписване от болницата. **(2)** Ако по време на терапията с епителифатид се извърши ПКИ, инфузията трябва да продължи още 20–24 h след това, като нейната обща продължителност може да е до 96 h. **(3)** В случай, че пациентът се нуждае от *спешна или неотложна сърдечна операция* по време на терапията с епителифатид, венозната инфузия на продукта се прекратява незабавно.

Взаимодействия: Епителифатид може да се прилага венозно заедно с атропин, добутамин, хепарин, лидокаин, петидин, метопролол, мидазолам, морфин, глицерилтринитрат, алтеплаза или верапамил.

Нежелани реакции: Различни по степен *кръвоизливи* (орални, орофарингеални, генитоуринарни, СЧ, ретроперитонеални). Integrilin обаче не повишава риска от интракраниални кръвоизливи. *Други НЛР:* хипотония, застойна СН, шок, АВ блок, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, камерно мъждене, тромбоцитопения, церебрална исхемия, флебит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества (лимонена киселина, натриев хидроксид); данни за кръвоизлив от СЧТ, макроскопски урогенитален кръвоизлив или друго активно абнормно кървене (без менструалното) през предходните 30 дни; анамнеза за мозъчен инсулт или данни за хеморагичен шок през последните 30 дни; големи хирургични интервенции през последните 6 седмици; анамнеза за хеморагична диатеза; тромбоцитопения под 100000 клетки/mm³; РТ по-голямо 1,2 пъти в сравнение с контролното или INR ≥ 2 ; тежка АХ (артериално налягане над 200/110 mm Hg); КК под 30 ml/min; клинично проявено чернодробно заболяване; комедикация с друг GIIb/IIIa инхибитор.

ILOPROST TROMETAMOL – INN (ATC код: B01AC11)

● **Ilomedin® 20** (Bayer Pharma AG) – концентрат за i.v. инфузия в ампули по 20 mcg/1 ml и 50 mcg/2,5 ml (оп. по 5 бр.).

▼ Стабилни плазмени концентрации се получават 10–20 min след началото на i.v. инфузия на илопрост. Плазмената концентрация на препарата се понижава много бързо след края на инфузията, защото той се метаболизира бързо. Препаратът има $t_{1/2\beta}$ 30 min и СПП 60%. Илопрост се метаболизира напълно главно чрез окисление на карбоксилната странична верига до неактивни метаболити, които в 80% се излъчват с урината и в 20% – жлъчката. При болни с чернодробна цироза или с ХБН, при което е необходима диализа, клирънсът на препарата се намалява 2–4 пъти.

▲ Илопрост е *аналог на PGI₂*. Той инхибира тромбоцитната агрегация; потиска реакцията на освобождаване на вазоактивни субстанции от тромбоцитите, дилатира артериолите и венулите, повишава плътността на капилярите и намалява увеличената съдова пропускливост. Освен това активира фибринолизата, инхибира левкоцитната адхезия и миграция след лезия на ендотела и намалява освобождаването на токсични свободни радикали.

Показания: Напреднал облитериращ тромбангит с критична исхемия на крайниците в случай, че не е показана реваascularизация; тежко периферно артериално оклузивно заболяване с риск от ампутация, ако е невъзможна хирургична интервенция или ангиопластика; тежък инвалидизиращ синдром на Рейно, повлиян от друга терапия.

Бременност: В опити с плъхове Илопрост е предизвикал *аномалии в пръстите на краката* (намален растеж или синдактилия). Вероятно това се дължи на хемодинамични промени във фетоплацентарната циркулация.

Приложение: Илопрост се прилага след разреждане под форма на i.v. инфузия (в периферна вена или с централен венозен катетър) в продължение на 6 h дневно. ДД се адаптира в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента. Тя варира от 0,5 до 2 ng/kg/min. Разтворът за инфузия се приготвя *ex tempore*. В първите 2–3 дни се установява индивидуалната поносима доза. Затова инфузията започва със скорост 0,5 ng/kg/min в продължение на 30 min. След това дозата може да се увеличи през интервали от 30 min с по 0,5 ng/kg/min до 2 ng/kg/min. По-прецизно скоростта на инфузия се изчислява въз основа на т.м. и се въвежда с инфузионна помпа или автоматичен инфузор. В зависимост от появата на НЛР (главоболие, гадене или хипотензия), скоростта на инфузията се намалява докато се установи индивидуалната поносима доза. Ако НЛР са тежки, инфузията се прекратява. Лечението може да продължи по същия начин след 4-седмична пауза. Артериалното налягане и пулсът трябва да се измерват преди започване на инфузията и след всяко увеличение на ДД. Обикновено готовият за употреба разтвор се влива с помощта на инфузионна помпа (Infusomat). За тази цел съдържанието на 1 ампула от 2,5 ml (= 50 mcg) Илопрост се разрежда с 250 ml стерилен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза, а съдържанието на 1 ампула от 1 ml се разрежда със 100 ml. Съдържанието на ампулата и на разредителя трябва да се смеси добре. При получаване на **концентрация 0,2 mcg/ml**, необходимата скорост на инфузията трябва да се определи по *табл. В2*, за да се получи доза от порядъка на 0,5 до 2 ng/kg/min. Продължителността на лечението с Илопрост е до 4 седмици. При синдром на Рейно са достатъчни по-кратки периоди на лечение (3–5 дни), за да се получи няколкоседмично подобрене.

Таблица В2. Телесна маса на пациента и скорост на i.v. инфузия в ml/h за различни дози илопрост с концентрация 0,2 mcg/ml при използване на инфузионна помпа

Телесна маса	0,5 ng/kg/min	1 ng/kg/min	1,5 ng/kg/min	2 ng/kg/min
40 kg	6,0 ml/h	12,0 ml/h	18,0 ml/h	24,0 ml/h
50 kg	7,5 ml/h	15,0 ml/h	22,5 ml/h	30,0 ml/h
60 kg	9,0 ml/h	18,0 ml/h	27,0 ml/h	36,0 ml/h
70 kg	10,5 ml/h	21,0 ml/h	31,5 ml/h	42,0 ml/h
80 kg	12,0 ml/h	24,0 ml/h	36,0 ml/h	48,0 ml/h
90 kg	13,5 ml/h	27,0 ml/h	40,5 ml/h	54,0 ml/h
100 kg	15,0 ml/h	30,0 ml/h	45,0 ml/h	60,0 ml/h
110 kg	16,5 ml/h	33,0 ml/h	49,5 ml/h	66,0 ml/h

Може да се използва автоматичен инфузор с 50 ml спринцовка (напр. Perfusor). В този случай съдържанието на 1 ампула Илопрост® от 1 ml се разрежда с 50 ml стерилен физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Съдържанието на ампулата трябва добре да се смеси с разредителя. При концентрация на илопрост от 2 mcg/ml необходимата скорост на инфузия се определя по *табл. В3*.

Таблица В3. Телесна маса на пациента и скорост на i.v. инфузия в ml/h за различни дози илопрост с концентрация 0,2 mcg/ml при употреба на автоматичен 50 ml инфузор

Телесна маса	0,5 ng/kg/min	1 ng/kg/min	1,5 ng/kg/min	2 ng/kg/min
40 kg	0,60 ml/h	1,2 ml/h	1,80 ml/h	2,4 ml/h
50 kg	0,75 ml/h	1,5 ml/h	2,25 ml/h	3,0 ml/h
60 kg	0,90 ml/h	1,8 ml/h	2,70 ml/h	3,6 ml/h
70 kg	1,05 ml/h	2,1 ml/h	3,15 ml/h	4,2 ml/h
80 kg	1,20 ml/h	2,4 ml/h	3,60 ml/h	4,8 ml/h
90 kg	1,35 ml/h	2,7 ml/h	4,05 ml/h	5,4 ml/h
100 kg	1,50 ml/h	3,0 ml/h	4,50 ml/h	6,0 ml/h
110 kg	1,65 ml/h	3,3 ml/h	4,95 ml/h	6,6 ml/h

Взаимодействия: Илопрост повлиява адитивно антихипертензивната активност на бета-блокери, калциевите антагонисти и вазодилаторите и потенцира антихипертензивното действие на АСЕ инхибиторите. В случай, че се получи значителна хипотензия, тя може да се коригира чрез понижаване на ДД на препарата. Във фармакологични експерименти съдоразширяващият ефект на илопрост намалява, ако животните предварително са третирани с ГКС, но инхибиторният му ефект върху тромбоцитната агрегация не се променя. Илопрост инхибира тромбоцитната функция. Едновременно му приложение с хепарин или кумаринови антикоагуланти, които действат върху други хемостатични механизми, може да засили хеморагичния риск. Ако се получи кръвоизлив, инфузията се прекратява. Илопрост засилва действието на други тромбоцитни антиагреганти (ацетилсалицилова киселина, фосфодиестеразни инхибитори, нитроглицерин, молсидомин).

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, главоболие, повдигане, повръщане, коремни колики, диария, изпотвяване, усещане за топлина и обща слабост; болка в засегнатия крайник, в дъвкателната мускулатура и челността, парестезия, отпадналост, фебрилитет, треска; състояния на обърканост, апатия, седация или възбуда; промени в артериалното налягане, тахикардия, сърдечни аритмии, (вкл. екстрасистолия). Тези НЛР обикновено изчезват бързо при намаляване на ДД. Наблюдавани са още артралгия и алергични реакции, диспнея и бронхиална астма. При ПНВ с артериосклероза се съобщава за отделни случаи на остър белодробен оток или СН. Илопрост може да предизвика стенокардна болка, особено при болни с ИБС. Много рядко се съобщава за хипотензивни епизоди. В мястото на инфузия може да се появи зачервяване и болка. При **предозиране** на препарата се наблюдават зачервяване на лицето, силно главоболие, болка в крайника или гърба, съдова вагусна реакция с внезапно побледняване, обилно изпотвяване, повръщане, коремни колики, диария, промени в артериалното налягане с бради- или тахикардия. Специфичен антидот на илопрост няма. Лечение на предозирането е симптоматично и изисква прекъсване на инфузията. При миокардна исхемия, предизвикана от препарата, ефективна контрамярка е бавното i.v. въвеждане на 120–125 mg аминофилин.

Противопоказания: Бременност, кърмене, свръхчувствителност към илопрост, активна пептична язва, травма, вътречерепен кръвоизлив, нестабилна angina pectoris, инфаркт на миокарда в последните 5 седмици, застойна СН (NYHA II–IV клас), сърдечни аритмии, съмнение за белодробен застои или за бременност.

PRASUGREL – INN (ATC код: B01AC22)

● **Efient** (Lilly) – таблетки 10 mg (оп. 28 бр.). ▲ Блокира ADP-рецепторите в тромбоцитните и намалява тяхната агрегация.

Показания: При перкутанна коронарна интервенция по повод на ОКС.

Приложение: Прилага се в натоварваща ЕД 60 mg, последвана от ПД 10 mg/24 h. При пациентите, приемащи prasugrel, се наблюдава 19% намаляване на риска от СС смърт, ОМИ и инсулт. При използване на prasugrel съществува потенциален риск от значително, понякога фатално кървене.

Противопоказания: Активно патологично кървене, история за мини инсулти; пациенти, подлежащи на спешна хирургична интервенция, вкл. поставяне на коронарен байпас.

SELEXIPAG – INN (ATC код: B01AC27)

● **Uptрави®** (Actelion Registration Ltd) – филмирани таблетки по 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 и 1600 mcg (оп. по 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Селексипаг и неговият фармакологично активен метаболит са агонисти на PGI₂ рецепторите. Те предизвикват вазодилатация в белия дроб. Проявяват също тромбоцитна антиагрегантна активност.

Показания: За дългосрочна комбинирана терапия на *възрастни* с БАХ – функционален клас II–III по СЗО, при които не е постигнат адекватен контрол с ендотелинов антагонист и/или инхибитор на PDE5, или като монотерапия при болни, които не са кандидати за тези лекарства.

Приложение: При всеки пациент ДД селексипаг трябва да бъде индивидуално титрирана. Нейният диапазон варира от 200 до 1600 mcg. Обикновено лечението започва с 200 mcg/12 h орално. При добра поносимост през интервали от 7 дни дозата се повишава с 200 mcg/12 h. При стартиране на терапията и при всяко повишение на дозата се препоръчва първият орален прием да е вечер. По време на титриране на ДД е възможно да се проявят някои НЛР с преходен характер (главоболие, гадене, повръщане, диария, артралгия, миалгия, болки в крайниците, зачервяване на лицето). Ако

обаче тези симптоми персистират, ДД трябва да се редуцира до предходната. Най-всичката ДД селексиаг, достигната по време на титрирането, е всъщност ПД.

Взаимодействия: При клинични изпитвания не наблюдаван повишен риск от кървене при ко-медикация на селексиаг с хепарин, кумаринови антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти или хормонални контрацептиви.

Нежелани реакции: Анемия, понижаване на хемоглобина; хипертиреоидизъм, понижаване нивата на TSH; отслабване на апетита; хипотензия; назална конгестия; болки в корема; обрив, уртикария, еритем; болки в крайниците, ставите, мускулите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко проявена ИБС или нестабилна ангина, миокарден инфаркт през последните 6 мес., декомпенсирана ХСН, тежки аритмии, мозъчен инсулт или транзиторни нарушения в мозъчното кръвооросяване през последните 3 мес., вродени или придобити клапни дефекти, кърмене.

TICAGRELOR – INN (ATC код: B01AC24)

● **Brilique®** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки 90 mg (оп. по 10, 60, 100 и 180 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 7 h, Vd 87.5 L и СПП 99%. ▲ Тикагрелор принадлежи към групата на *циклопентил триазолпиримидините*. Той е орално активен, селективен, директен и обратим *антагонист на аденозин дифосфат P2Y₁₂-рецепторите*, локализиращи в тромбоцитите, на което се дължи неговият антиагрегиращ ефект. Тикагрелор потиска тромбоцитната агрегация и намалява риска от нежелани СС събития (ОМИ, мозъчен инсулт и др.) при атеросклеротични заболявания. Антиагрегиращият му ефект от доза 180 mg се проявява след около 30 min, а максималният след 2 до 4 h. Действието на продукта продължава до 8 h.

Показания: В комбинация с ацетилсалицилова киселина тикагрелор е показан за превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти с ОКС (нестабилна ангина, ОМИ без или със ST елевация, вкл. при болни с перкутанна коронарна интервенция или коронарен артериален байпас).

Приложение: Лечението започва с орална натоварваща доза от 180 mg тикагрелор и продължава с 90 mg два пъти на ден. Ако нямат непоносимост, пациентите трябва да приемат също от 75 до 100 mg на ден ацетилсалицилова киселина. При клинични изпитвания тикагрелор е прилаган в продължение на 12 мес.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, конфузия, парастезия, очни кръвоизливи, световъртеж, вътречерепен кръвоизлив, хематемеза, кървене от венците, болки в корема, ретроперитонеален кръвоизлив, хемартроза, хематурия, метрорагия, диария/запек, хиперурикемия, хиперкреатининемия, обриви, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, активно патологично кървене, анамнеза за вътречерепен кръвоизлив, умерено до тежко УЧФ, *комедикация със силни CYP3A4 инхибитори* (кетоназол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, атазанавир).

TICLOPIDINE – INN (ATC код: B01AC05)

● **Aclostin** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки 250 mg (оп. 20 бр.). ▲ Тиклопидин инхибира ADP в тромбоцитите, а също ускорява синтеза на PGI₂.

Показания: За профилактика при пациенти, застрашени от ИМИ, при които лечението с ацетилсалицилова киселина е неефективно, респ. при данни за свръхчувствителност и противопоказания за нейното приложение.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: По 250 mg 2 пъти на ден по време на ядене.

Нежелани реакции: В началото на терапията – диария и гадене с преходен характер; около 11 дни след започване на терапията – кожен обрив, сърбеж, уртикария; повишаване серумните нива на алкалната фосфатаза, аминотрансферазите, холестерола и триглицеридите; рядко – неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения; по-рядко – подкожни кръвоизливи, епистаксис, хематурия или постоперативни кръвотечения, които отзвучават 1 до 2 седмици след прекратяване приемането на препарата.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, хеморагична диатеза, дуоденална язва, остър хеморагичен инсулт, левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, тежки УБФ, комедикация с антикоагуланти и НСПВЛ.

TIROFIBAN – INN (ATC код: B01AC17)

● **Aggrastat®** (Correio Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 0,25 mg/ml в стъклен флакон по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Tirofiban Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – концентрат за i.v. инфузия 0,25 mg/ml в стъклен флакон с обем 50 ml (оп. 1 бр.). ▲ Тирофибан е малка непептидна молекула с тирозин-подобна структура. Той е антагонист на гликопротеин IIb/IIIa-рецептора, участващ в тромбоцитната агрегация. Предотвратява свързването на фибриногена с GPIIb/IIIa-рецептора и *потиска тромбоцитната агрегация*.

Показания: За профилактика на исхемия при болни с нестабилна стенокардия или не-Q миокарден инфаркт; преди коронарна ангиопластика или атеректомия с цел предотвратяване на усложненията на ИБС в случай на внезапно запушване на третираната коронарна артерия.

Приложение: Тирофибан се прилага винаги едновременно с хепарин. При нестабилна стенокардия или не-Q миокарден инфаркт той се влива i.v. с начална скорост 0,4 mcg/kg/min. След първата инфузия се продължава с 0,1 mcg/kg/min в продължение на 24–108 h. Преди коронарна ангиопластика или атеректомия tirofiban се влива струйно венозно в продължение на 3 min преди започване на ангиопластиката, респ. атеректомията в начална доза 10 mcg/kg/min. След това се преминава на i.v. инфузия със скорост 0,15 mcg/kg/min в продължение на 36 h. При КК <30 ml/min ДД се намалява с 50%.

Нежелани реакции: Кръвоизливи, алергични явления. **Противопоказания:** Риск от кървене; тромбоцитопения, след предшестващо лечение с тирофибан, повишена чувствителност към препарата.

TRIFLUSAL – INN (АТС код: B01AC18)

● **Triflofen®** (Унифарм АД) – таблетки 300 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Блокер на тромбоцитната COX-1 и инхибира Tx_{A2}. Блокира фосфодиестеразата, повишава вътреклетъчната концентрация на цАМФ и инхибира мобилизацията на калциевы йони, което потенцира антиагрегантния ефект. Не повлиява биосинтеза на ендогенния антиагрегант PGI₂.

Показания: За вторична профилактика при прекаран миокарден инфаркт, стенокардия, МСБ.

Приложение: Еднократно орално по 600 mg дневно, по време на хранене.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, анемия, СЧ кървене.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, пептична язва, активно кървене.

VORAPAXAR – INN (АТС код: B01AC26)

● **Zontivity®** (MSD) – филмирани таблетки 2 mg (оп. по 7, 18, 30, 50 и 100 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ворапаксар блокира локализираните върху повърхността на тромбоцитите PAR-1 G-протеин свързани рецептори и потиска агрегацията им.

Показания: За намаляване на атеротромботични събития при възрастни пациенти, които вече са имали сърдечни атаки. Той се прилага едновременно с един от следните тромбоцитни антиагреганти – ацетилсалицилова киселина или клопидогрел.

Приложение: Терапията с ворапаксар е добре да започне в интервала от две седмици до 12 мес. Препоръчаната ДД е 2 mg p.o.

Взаимодействия: Ензимните инхибитори на CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, индинавир) може да увеличат плазмените концентрации на ворапаксар, а с това и риска от кървене. Обратно в случай на комедикация с ензимни индуктори (рифампицин, карбамазепин, фенитоин) антиагрегиращата активност на ворапаксар може да отслабне. Клиничните изпитвания с едновременно приложение на този тромбоцитен антиагрегант с НСПВЛ са ограничени.

Нежелани реакции (1 до 10%): Кървене (обикновено епистаксис по-често при пациенти с т.м. <60 kg).

Противопоказания: Пациенти, прекарвали инсулт, мини инсулт или имали вътречерепен кръвоизлив; активно кървене; тежко УЧФ; комедикация с prasugrel или ticagrelor; кърмене.

B01AD Ензими за системна фибринолиза (фибринолитици)

ALTEPLASE – INN (АТС код: B01AD02)

● **Actilyse®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – лиофилизирана субстанция по 20 и 50 mg във флакони плюс вода за инжекции съответно 20 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Alteplase (*Tissue Plasminogen Activator – tPA*) е гликопротеинов фибринолитик със *слаби антигенни свойства*. Отличава се с висок афинитет към фибрина и въведен в кръвта се свързва с него, след което стимулира превръщането на плазминогена в плазмин (фибринолизин), който разтваря фибрина и коагулационни фактори II, V и VIII.

Показания: В първите часове при ОМИ и остра масивна тромбоемболия на белодробната артерия.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: При една от схемите на приложение на алтеплаза за пациент с т.м. 67 kg се препоръчва отначало да се въведат *bolus i.v.* 10 mg, в края на първия час 50 mg и в края на втория час 40 mg, което общо прави 100 mg, респ. 1,5 mg/kg и в проценти се разпределя съответно 10%, 50% и 40%, въведени през 60 min в продължение на 3 h. Според втора схема сумарната доза алтеплаза се въвежда *i.v. капково* в продължение на 30 min още през първия час от началото на ОМИ. Продуктът има t_{1/2} 5–10 min и е с висок реоклузивен риск, поради което се прилага с хепарин.

Нежелани реакции: Ограничено в мястото на инжектиране кръвотечение (което не изисква спиране на лечението), повръщане, хеморагични усложнения (вкл. реоклузия) и много рядко – вътретръбчен кръвоизлив (при сумарна доза над 100 mg). По време на действието на алтеплазата подкожното или мускулно инжектиране на други лекарства (вкл. морфиномиметици) може да предизвика образуване на хематоми. **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, комедикация с антикоагуланти, нарушения в мозъчното кръвооросване, тумори с висок хеморагичен риск, аневризми, тежка АХ, бактериален ендокардит, изостряне на язвена болест през последните 3 мес., ЧН, БН.

RETEPLASE – INN (АТС код: B01AD07)

● **Rapilysin®** (Hoffmann-La Roche Ltd) – прахообразна лиофилизирана субстанция по 10 U във флакони плюс спринцовки с разтворител, устройства за приготвяне на разтвора и игли № 19 G1 (оп. по 2 бр.). Препаратът се съхранява на тъмно в оригиналната опаковка при температура от 2 до 25 °C. Пригответе за инжектиране разтвори трябва да се използват *ex tempore*. ▲ Ретеплаза представлява *рекомбинантен активатор на плазминогена*, който катализира разграждането на ендогенния плазминоген до плазмин. Последният разгражда фибрина. Ретеплаза (10 + 10 U) понижава дозозависимо плазмените нива на фибриногена с 60 до 80%. Фибриногеновите плазмени нива се нормализират в рамките на 48 h. Подобно на другите плазминогенови активатори (Alteplase, Streptase*, Urokinase*) след това се наблюдава "rebound" феномен, по време на който фибриногенът достига максимума си след 9 дни и остава повишен в продължение на 18 дни. Понижението на плазмените нива на плазминогена и на 2-антиплазмина се нормализира в рамките на 1 до 3 дни. Активността на инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI-1) може да се понижи до нула, но тя бързо се нормализира до 2 h, като показва "rebound" феномен.

Показания: За тромболитична терапия на ОМИ в първите 12 h след появата на симптомите.

Приложение: Лечението с ретеплаза трябва да започне възможно най-рано след поява на първите симптоми на ОМИ. Препаратът се въвежда *bolus (в продължение на 2 min) i.v.* в доза 10 U. След 30 min се прави втора *bolus i.v.* доза

от 10 U. Лекарят трябва да провери дали инжекцията не е направена по погрешка паравенозно. Плазменият полуживот на ретеплаза е 15–20 min.

Нежелани реакции: Кръвоизливи (главно в мястото на инжектиране, понякога от страна на СЧ тракт, венците, отделителната система; рядко – хемоперикард, ретроперитонеално кървене, мозъчен кръвоизлив, епистаксис, кръвоизлив в очите, екхимози); стенокардия, хипотензия, СН/белодробен оток; сърдечни аритмии (AV блок, пресърдно мъждене/трептене, камерна тахикардия/мъждене, сърдечен арест, кардиогенен шок, повторен инфаркт; епилептични гърчове, афазия, нарушения на речта, делир, остър мозъчен синдром, ажитация, объркване, депресия, психоза, вътречерепен кръвоизлив; алергични реакции, много рядко с анафилактоиден характер.

Противопоказания: Повишена чувствителност към ретеплаза, респ. полисорбат или друга помощна съставка на препарата; съществуваща хеморагична диатеза; пациенти, лекувани едновременно с орални антикоагуланти в момента на развитие на ОМИ; вътречерепна неоплазма; артериовенозна малформация или аневризма; анамнеза мозъчно-съдов инцидент; скоршен (< 10 дни) продължителен и енергичен външен масаж на сърцето; тежка неконтролирана АХ; активна пептична язва; тежко УЧФ или УВФ; остър панкреатит, перикардит, бактериален ендокардит; диабетична хеморагична ретинопатия; период по-кратък от 3 мес. след силно кървене, голяма травма или голяма операция (напр. аортокоронарен байпас, вътречерепна или гръбначно-мозъчна операция, респ. травма), раждане, органна биопсия; предишно пунктиране на кръвоносни съдове с образуване на хематом.

STREPTOKINASE – INN (ATC код: B01AD01)

● **Streptase*** (CSL Behring GmbH) – прах 1,5 MIU във флакони с обем 6 ml (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа стрептокиназа – протеин с м.м. около 50000 Da, изолиран от филтрат на култура на бета-хемолитични стрептококи от група *Lancefield C*. **Рискова категория за бременност:** C. Поради сериозни НЛР не се използва.

TENECTEPLASE – INN (ATC код: B01AD11)

● **Metalyse®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – прах 6000 UI (= 30 mg) за приготвяне на инжекционен разтвор плюс 6 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка; прах 8000 UI (= 40 mg) за приготвяне на инжекционен разтвор плюс 8 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка; прах 10 000 UI (= 50 mg) за приготвяне на инжекционен разтвор плюс 10 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1 бр.). Има $t_{1/2}$ 2 h.

Показания: За *ранно тромболитично лечение* на подозиран ОМИ с персистираща елевация или пресен ляв бедрен блок (свързан с клиника на ОМИ). Лечението е ефективно, ако започне в рамките на *първите 6 h* от появата на първите симптоми на ОМИ.

Приложение: Metalyse се разтваря *ex tempore* с приложения разтворител и се инжектира *bolus i.v.* за *около 10 s* в следните дози: пациенти с т.м. под 60 kg – 30 mg (респ. 6000 UI/6 ml), от 60 до 70 kg – 35 mg (респ. 7000 UI/7ml), 70 до 80 kg – 40 mg (респ. 8000 UI/8 ml), от 80 до 90 kg – 45 mg (респ. 9000 UI/ 9 ml) и над 90 kg – 50 mg (респ. 10 000 UI/10 ml). *Предимство на тенекеплазата е по-дългия $t_{1/2}$ (около 120 min), което значително намалява случаите на реоклузия.* По време на действието на тенекеплазата подкожното или мускулно инжектиране на други лекарства може да предизвика образуване на хематоми. Продуктът е несъвместим *in vitro* с разтвори на глюкоза. Може да предизвика НЛР, подобни на Alteplase.

B01AE Директни тромбинови инхибитори

DABIGATRAN ETEXILATE – INN (ATC код: B01AE07)

● **Pradaxa®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули по 75 и 110 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ След орално приложение дабигатран етексилат се хидролизира бързо и напълно, като се превръща във фармакологично активен метаболит – дабигатран. Храната не повлиява неговата бионаличност, но забавя времето за достигане на МПК с около 2 h. Абсолютната орална бионаличност на дабигатран е ниска – 6,5%, което се компенсира с подходяща ДД. СПП е ниско (34 до 35%), Vd – 70 l, а $t_{1/2}$ е 12–14 h. Активният метаболит се екскретира в непроменен вид с урината със скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на ГФ. ▲ Дабигатран *блокира директно свободния тромбин*, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация. В резултат се *потиска превръщането на фибриногена във фибрин* и се предотвратява образуването на кръвен съсирек.

Показания: *Първична профилактика на ВТЕ* при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно ставно протезиране на тазобедрената или колянната става. В последно време дабигатран се предлага като *алтернатива на оралните индиректни антикоагуланти* (варфарин, аценокумарол) като «разредител на кръвта» (blood thinner), вкл. за предотвратяване на инсулти при пациенти с предсърдно мъждене, *без необходимост от наблюдаване на коагулационните параметри.*

Приложение: Препоръчвана ДД дабигатран е 220 mg (= 2 капсули по 110 mg) в 1 прием с вода, със или без храна. За пациенти над 75 г. се препоръчва ДД от 150 mg. Профилактиката на ВТЕ с дабигатран трябва да започне 1 до 4 h след завършване на хирургичната операция със 110 mg, след което продължава с 220 mg на ден. Общата продължителност на приложение на дабигатран след планово протезиране на колянната става е 10 дни, а на тазобедрената – 28 до 35 дни.

Взаимодействия. Поради потенциране на действието не се препоръчва едновременно прилагане на дабигатран с хепарин (вкл. нискомолекулни фракции), алтеплаза и дуги тромболитици, GPIIb/IIIa рецепторни блокери (абцикзимаб, етифибатид, тирофибан), блокери на ADP-рецепторите (клопидогрел, тиклопидин), декстран, сулфинпиразон* и анатонисти на фитоменадиона (аценокумарол, варфарин*). Нефракциониран хепарин обаче може да се използва за поддържане проходимостта на централен венозен или артериален катетър. Дабигатран не се метаболизира от системата CYP450. При едновременното му приложение с диклофенак плазмените концентрации на двете лекарства не се

променят. Независимо от това поради съществуващия потенциален хеморагичен риск не се препоръчва комбинирането на дабигатран с НСПВЛ, чийто плазмен полуживот е над 12 h. Амиодарон е инхибитор на ефлуксия транспортен Р-гликопротеин, а дабигатран е негов субстрат. Не се препоръчва едновременното приложение на двата препарата, защото в този случай плазмените нива на дабигатран нарастват с 50%. Освен това поради дългия плазмен полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия продължава да съществува няколко седмици след като лечението с него е спряно. ДД дабигатран трябва да се намали от 220 на 150 mg при пациенти, които приемат амиодарон. Нужно е повишено внимание при употребата на мощни Р-гликопротеинови инхибитори (верапамил, кларитромицин), а много мощният ефлуксен транспортен Р-гликопротеинов инхибитор хинидин е потовопоказан.

Нежелани реакции: В 14% от случаите са наблюдавани НЛР, като честотата на големите хеморагии, предизвикани от дабигатран, е под 2%. Съобщава се за развитие на хематоми, постпроцедурен хематом, хеморагия или кървав секрет от оперативната рана, постпроцедурна хеморагия, епистаксис, мелена, хематурия, кожни кръвоизливи, хемартроза, СЧ дискомфорт, понижени хемоглобин и на хематокрита, постоперативна анемия, тромбоцитопения, повишени нива на чернодробните ензими и креатинина. При предозиране на дабигатран се препоръчва хирургична хемостаза или трансфузия на пряно замразена плазма и приложение на IDARUCIZUMAB (вж. гл. V03AB).

Противопоказания: Повишена чувствителност към дабигатран или някое от помощните вещества (напр. сънсет жълто – E110), значимо активно кървене, органно увреждане с хеморагичен риск, спонтанно или медикаментозно хемостазно нарушение, КК < 30 ml/min, повишени на серумните нива на чернодробните ензими повече от два пъти над горната нормална граница, комедикация с хинидин, деца < 18 г., кърмене, бременност (освен в случай на категорична необходимост).

B01AF Директни инхибитори на коагулацинен фактор Ха

APIXABAN – INN (ATC код: B01AF02)

● **Elquis®** (Bristol-Mayers-Squibb/Pfizer EEIG) – филм-таблетки по 2.5 и 5 mg (оп. по 60 бр.). Аликсабан е обратим и пряк селективен инхибитор на коагулационен фактор Ха, показан за профилактика на ВТЕ (вкл. предсърдно мъждене, мозъчен инсулт, белодробна емболия). Препоръчителната доза за възрастни пациенти е 5 mg/12 h, със или без храна. При УБФ, т.м. под 60 kg или пациенти над 80 г. се приема в доза 2,5 mg/12 h. Аликсабан може да повиши риска от кървене при едновременно приложение с други антитромботични продукти, НСПВЛ, SSRIs, SNARIs. Той може да предизвика кървене (вкл. в очите, СЧТ, носа, венците, гърлото, влагалището, бъбреците, белите дробове), синини, отоци.

EDOXABAN TOSYLATE – INN (ATC код: B01AF00)

● **Lixiana®** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки по 15 mg (оп. 10 бр.), 30 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.) и 60 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ▲ Действа като директен инхибитор на коагулационен фактор Ха.

Показания: Профилактика на мозъчен инсулт и системен тромбоемболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с ≥ 1 РФ (застойна СН, АХ, възраст ≥ 75 г., ЗД, предшествващ инсулт или преходна исхемична атака); лечение или профилактика на рецидивиращи дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм при възрастни.

Приложение: Обичайната доза е 60 mg в един орален прием 1 път на ден. Два пъти по-малка ДД се прилага при болни с УБФ, ниска т.м. или при комедикация с лекарства – инхибитори на Р-гликопротеините.

Нежелани реакции (1 до 10%): Кървене от кожата и меките тъкани, епистаксис, вагинално кървене; анемия; обриви; абнормни хематологични тестове за чернодробната функция.

Противопоказания: Болни с активни кръвотечения, нарушения в коагулацията, неконтролирана АХ, комедикация с други антикоагуланти, бременност, кърмене.

RIVAROXABAN – INN (ATC код: B01AF01)

● **Xarelto®** (Bayer HealthCare AG) – по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 5, 10, 30 и 100 бр.). ▼ Абсолютната орална бионаличност на ривароксабан е 80 до 100% за доза от 10 mg. МПК се достига след 2 до 4 h. Храната не повлиява МПК или AUC на лекарствения продукт. Ривароксабан има 92 до 95% СПП (главно с албуминовата фракция). Vd е 50 l. Около 2/3 от ДД се инактивира и излъчва по равно с жлъчката и урината. Останалата част се екскретира в непроменен вид с бъбреците. Елиминационният полуживот на ривароксабан варира от 7 до 11 h. ▲ Ривароксабан е директен инхибитор на фактор Ха. Инхибирането на този коагулационен фактор прекъсва вътрешната и външната система на кръвосъсирване, не се синтезира тромбин и не се образува тромб.

Показания: Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово тотално ставно протезиране на тазобедрената или колянната става.

Приложение: Препоръчаната ДД е 10 mg ривароксабан, приети в един прием, със или без храна. Първата доза се назначава 6 до 10 h след операцията, при условие, че е установена хемостаза. При тотално ставно протезиране на тазобедрената става профилактиката на ВТЕ продължава пет седмици, а на колянната – две. При пропускане на някоя доза пациентът трябва да приеме 1 таблетка ривароксабан незабавно и на следващия ден да продължи с един прием на ден, както преди прекъсването. Няма необходимост от наблюдаване на коагулационните параметри.

Взаимодействия: Мощните инхибитори на CYP3A4 и и Р-гликопротеина (азолови антимикотици, HIV-протеазни инхибитори) повишават значимо плазмените нива на ривароксабан и увеличават хеморагичния риск. В това отношение се предполага, че влиянието на флуконазола ще бъде по-слабо и той би могъл да се прилага, ако е необходимо. Повишено внимание е нужно при едновременно лечение с НСПВЛ, инхибитори на тромбоцитната агрегация и други антитромботични лекарства.

Нежелани реакции: Максималната продължителност на приложение на ривароксабан в ДД 10 mg, при която са били изследвани 4571 пациенти, е 39 дни. При около 14% от тях са наблюдавани НЛР: повишени серумни нива на трансаминазите, липазата, амилазата, билирубина, алкалната фосфатаза, LDH; тахикардия; анемия, тромбоцитемия; синкоп, главоболие; обстипация, диария, абдоминална болка, повръщане, ксеростомия; хиперкреатининемия; сърбеж, обрив, уртикария; ранева секреция; кръвене (вкл. хематом), мелена, хематурия, хемоптоз, епистаксис; хипотензия; фебрилитет. НЛР са по-чести и по-тежки при пациенти с повишен хеморагичен риск – неконтролирана тежка АХ, активни язви на СЧТ, съдова ретинопатия, вътречерепни хеморагии в близкото минало, нарушения на хемостазата (придобити или вродени), скорошна операция на главния или гръбначния мозък или на очите. *Не съществува антидот на ривароксабан.* При *предозиране* може да се използва активен въглен за намаляване на чревната резорбция. В случай на хеморагия се препоръчва отлагане на следващия прием или дори прекратяване на лечението с препарата, механична компресия, хирургична интервенция, обем-заместващи вливания, кръвопреливане.

Противопоказания: Повишена чувствителност към ривароксабан или някое от помощните вещества (лактоза и др.), значимо активно кръвене, КК под 15 ml/min, свързано с коагулопатия черодобно увреждане, бременност, кърмене, деца под 18 г. (поради липса на клинични изследвания), комедикация с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp.

B01AX Други антитромботични препарати

DEFIBROTIDE – INN (АТС код: B01AX01)

● **Defitelio®** (Gentium SpA) – концентрат 8% за инфузионен разтвор 2,5 ml във флакони (оп. 10 бр.). ▲ Дефибротид предотвратява кръвосъсирването и подпомага разтварянето на кръвните съсиреци посредством повишаване серумните нива на PGI₂ и PGE₂. В резултат се *повишава активността на tPA*.

Показания: Тежки вено-оклузивни заболявания при пациенти, подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Използва се при възрастни и деца ≥ 1 мес.

Приложение: Инфузира се венозно в ДД 6,5 mg/kg т.м. в продължение поне на 3 седмици.

Нежелани реакции: Кървене, хипотензия, коагулопатия.

B02 АНТИХЕМОРАГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

B02A Антифибринолитици

B02AA Аминокиселини

AMINOMETHYLBENZOIC ACID – INN (АТС код: B02AA03)

● **Pambenzacid®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 50 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ Представява 4-амино-метилбензоена киселина. Проявява антифибринолитично действие.

Показания: Локални кръвотечения, дължащи се на активиране на фибринолизата (напр. след тонзилектомия, екстракция на зъби и други стоматологични манипулации, метрорагии с неясен произход, кръвене след урогенитални операции); локални кръвотечения при хемофилия, болест на Верлхоф, синдром на Вилебранд-Юргенс, предозиране на антикоагуланти; генерализирани фибринолитични кръвотечения при операции в гръдната и коремната кухина, рак на простатата, левкози, интраутеринна смърт на плода, *преждевременно отлепване на плацентата*, постпартални кръвоизливи; като антидот при предозиране на фибринолитици.

Приложение: Pambenzacid се инжектира мускулно или венозно в ДД 50–100 mg в 1 апликация; обикновено лечението продължава 3–4 дни. За прекъсване действието на стрептокиназата продуктът се инжектира еднократно в доза 50 mg. След трансуретрална простатектомия Pambenzacid се въвежда i.v. по 50 mg/24 h в 3 последователни дни.

Дозозависими НЛР: Абдоминални болки, повръщане, диария при бързо i.v. приложение – брадикардия и аритмии, световъртеж, рядко – ортостатична хипотензия; много рядко – гърчове, миопатия, миоглобинурия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Pambenzacid, тромбози, емболии, субарахноидален кръвоизлив в начален стадий, хиперкоагулационна фаза при някои коагулопатии, БН, кръвоизливи в съкловидното тяло; комедикация с концентрати на протромбиновия комплекс при пациенти с хемофилия (поради повишаване на тромботичните усложнения); пърите три гестационни месеца.

TRANEXAMIC ACID – INN (АТС код: B02AA02)

● **Medocapron®** ("СиПи Медикал" ЕООД) – инжекционен разтвор 10 mg/ml в ампули по 5 и 10 ml (оп. по 10 бр.). ▼ Екскретира се с урината в непроменен вид в първите 24 h. Има елиминационен t_{1/2} 3 h. ▲ Транексамовата киселина се свързва с плазминогена, когато той се трансформира в плазмин, в резултат на което биологичната активност на последния се понижава значително. Действа антифибринолитично.

Показания: Профилактика и лечение на кръвоизливи, дължащи се на локализирана или генерализирана *фибринолиза* при възрастни и деца над 1 г.: СЧ кръвене, мено- и метрорагия, кръвене при урологични или гинекологични операции и процедури, операции на корема и гръдния кош, предозиране на фибринолитици.

Приложение: (1) При деца над 1 г. ДД Медокапрон е 20 mg/kg бавно i.v. Ефикасността и безопасността на препарата при деца, подложени на сърдечна операция, не са напълно изяснени. (2) *Възрастни.* а) Стандартно лечение на фибринолиза – от 0,5 до 1 g бавно венозно (1% 1 ml/min) 2 до 3 пъти на ден. При данни за генерализирана фибринолиза

Медокапрон се инжектира бвано венозно в доза 1 g през 6 до 8 h. (3) При УБФ Медокапрон се дозира в зависимост от стойностите на серумния креатинин. При УЧФ не е необходимо адаптиране на ДД.

Взаимодействия: Не са провеждани клинични изпитвания.

Нежелани реакции: Алергичен дерматит; диария, повръщане, гадедене; гърчове (главно при неправилна употреба), зрителни нарушения (вкл. нарушено цветно зрение), хипотония (със или без колапс при бързо i.v. въвеждане), артериална или венозна тромбоза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, остра или артериална тромбоза, фибринолиза след консумативна коагулопатия, тежко УБФ, анамнез за гърчове, ДИК, кърмене.

B02AB Протеиназни инхибитори

HUMAN α_1 -PROTEINASE INHIBITOR (α_1 -antitrypsin) – INN (АТС код: B02AB02)

● **Respreeza®** (GSI Behring GmbH) – прах 1000 mg във флакон плюс разтворител за приготвяне на инфузионен разтвор (оп. по 1 бр.). Алфа1-протеиназният инхибитор е ендегенен плазмен компонент, който предпазва белодробната тъкан от увреждане като блокира проинфламаторните ензими. Показан е за поддържаща терапия, целяща забавяне прогресицията на белодробен емфизем у възрастни пациенти с установен дефицит на α_1 -протеиназен инхибитор (α_1 -антитрипсин). Прилага се i.v. инфузионно в доза 60 mg/kg/7 дни. Инфузията продължава 15 min. Може да предизвика замаяност, главоболие, тежки алергични реакции. Продуктът е противопоказан при болни с липса на IgA или наличие на антитела спрямо същия.

B02B Витамин К и други хемостатици

B02BA Витамин К

PHYTOMENADIONE – INN (АТС код: B02BA01)

● **KA-VIT®** ("Севекс Фарма" ООД) – перорална емулсия 2% във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържа 20 k (= 20 mg фитоменадион). ● **Konakion MM®** ("Рош България" ЕООД) – разтвор за венозно (вкл. инфузионно) приложение 10 mg/1ml в ампули от тъмно стъкло (оп. 5 бр.). ● **Konakion MM Paediatric*** – разтвор за инжекционно или орално приложение 2 mg/0,2 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Vitamin K₁** (Адифарм ЕАД) – таблетки 0,1 mg (оп. 20 бр.) е ХД. **USAN:** Phytomenadione. **Vitamin K₁ (фитоменадион)** е мастно разтворим и има растителен произход. Витамин K₂ (7-менадион) се синтезира в малки количества от чревната микрофлора. ▼ Оралната бионаличност на фитоменадион зависи от наличието на жлъчни соли в червата. Фитоменадионът се метаболизира бързо в черния дроб и се елиминира с жлъчката и урината. Витамин К преминава през плацентарната бариера. ▲ Витамин К е необходим за биосинтез в черния дроб на факторите на кръвосъсирване II, VII, IX и X, образуващи т. нар. *протромбинов комплекс*. При р.о. приложение на фитоменадион плазмените концентрации на коагулационните фактори на протромбиновия комплекс се повишават след 6 до 12 h, а при парентерално – след около 1,5–2 h. След 24 h ефектът е най-силен. Антагонист е на индиректните орални антикоагуланти (аценокумарол, варфарин*). При дефицит на витамин К, който може да бъде и фармакогенно предизвикан, напр. при предозиране на орални антикоагуланти, комедикация с ензимни индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин), продължителна орална терапия с широкоспектрни АБС може да се развият кръвоизливи в различни органи. *ФДН витамин К* не са напълно уточнени. Приема се, че за деца те са от 1 до 5 mcg/kg, а за възрастни – 0,03 mcg/kg.

Показания: Като антидот на кумариновите орални антикоагуланти за лечение на кръвоизлив, свързан с ниски плазмени нива на протромбин или фактор VII на кръвосъсирването; бременни на антиконвулсивна или противотуберкуозна терапия; жени с обилно менструално кървене; продължителна терапия с широкоспектрни АБС; хиповитаминоза K₁.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. ① *Стандартна дозировка.* При тежки или животозастрашаващи кръвоизливи, дължащи се на предозиране на кумаринови антикоагуланти (аценокумарол, варфарин*), лечението с антикогуланта се преустановява и Konakion MM се инжектира венозно в продължение на 30 s обикновено в доза от 5 до 10 mg *заедно с прясно замразена плазма (FFP) или протромбинов комплексен концентрат*. При необходимост тази ЕД може да се повтори. При по-леки случаи може да се използват перорална терапия с фитоменадион. При ПНВ се използват по-ниските дози поради високата им чувствителност към фитоменадион. ② *Венозна инфузия при възрастни.* Konakion MM 10 mg се разрежда *ex tempore* с 55 ml 5% глюкоза и се въвежда под форма на бавна инфузия. Не трябва да се разрежда или смесва с други инжекционни разтвори и следва да се пази от светлина. ③ *Дозировка при деца над 1 г:* а) кръвоизлив – от 2 до 5 mg i.v.; б) безсимптомни деца с риск от кървене – от 1 до 5 mg i.v. ④ *Профилактично на новородени KA-VIT се прилага в ДД 2 k (= 2 mg фитоменадион) в един орален прием, съответно на първия ден след раждането, после в един ден в периода от третия до десетия ден и след това в един ден между четвъртата и шестата седмица след раждането. Профилактично на бременни на антиконвулсивна или противотуберкуозна терапия се препоръчва KA-VIT да се приеме един път в доза от 10 до 20 mg в рамките на 48 до 8 h преди раждането. За лечение на кърмачета или на възрастни KA-VIT се дозира съобразно желаните терапевтични ефекти:* а) За предотвратяване на малки кръвоизливи той се приема еднократно в доза 1 до 5 k (респ. 1 до 5 mg). б) При средно тежки кръвотечения се приемат еднократно 5 до 10 k фитоменадион (респ. 5 до 10 mg). ⑤ Като ХД витамин K₁ се приема орално в ДД 0,1 mg по време на хранене в продължение на 10–15 дни.

Нежелани реакции: Преходно зачервяване на лицето (flush), рядко – хипотензия и цианоза; замаяност, СЧ нарушения (при р.о. употреба) и абнормен вкус; хемолиза у новородени и пациенти с дефицит на Г6ФД; диспнея; диафореза; реакции на свръхчувствителност (рядко главно след i.v. приложение – анафилактия); болка в областта на

инжектиране, флебит. При *предозиране* на витамин K₁ у новородени е наблюдаван керниктер. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към фитоменадион или някоя от помощните вещества (гликохолиева киселина, лецитин, хлороводородна киселина, натриев хидроксид).

B02BB Фибриноген

FIBRINOGEN – INN (АТС код: B02BB01)

●**Haemocompletan P®** (CSL Behring GmbH) – прах по 1 и 2 g за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). В 1 g прах се съдържат: човешки фибриноген от 900 до 1300 mg и общ белтък от 1300 до 1900 mg.

Показания: За *лечение и профилактика на хеморагична диатеза* при вродена, хипо-, дис- или афибриногенемия и при придобита хипофибриногенемия (развила се в резултат на тежко УЧФ, нарастваща вътресъдова консумация, хиперфибринолиза).

Приложение: Преди венозното въвеждане или инфузия на продукта трябва да се провери плазменото ниво на фибриноген по метода на Клаус. Критичното ниво на фибриноген, под което може да се прояви кръвоизлив, е 100 mg/dl, а нормалните стойности варират в границите на 200 до 450 mg/dl. Преди употреба продуктът трябва да се разтвори с вода за инжекции (50 ml за 1 g и 100 ml за 2 g). Най-често отначало се въвеждат от 1 до 2 g фибриноген, след което при необходимост се прави допълнително вливане. При преждевременно отлепване на плацентата е възможно да се наложи вливане на 4 до 8 g.

Противопоказания: Свръхчувствителност към фибриноген, манифестна тромбоза или миокарден инфаркт.

B02BC Локални хемостатици

EMOFIX® (ACE CAC) – хемостатичен унгвент 30 g в туба (оп. 1 бр. с апликатор). ЕмоFix е медицинско изделие (МИ), съдържащо смес от наситени мастни киселини, протеинов екстракт от мая (богата на растителен колаген), фосфатидилхолин, токоферилацетат, пчелен восък, соево масло, стеарилов алкохол; калциев, калиев и магнезиев хлорид; глицерил моностеарат, метил и пропил пара-хидроксibenзоат и др. Съхранява се при температура не по-висока от 28 °C.

Показания: За ограничаване и предотвратяване на кръвоизливи на кожата и лигавицата (еписпаксис, вкл. травматологичен, кръвене от венците и др.).

Приложение: Нанася се достатъчно количество от мехлема върху засегнатото място, със или без апликатор.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките.

FIBRINOGEN SEALANT (АТС кодове: B02BC06 и V03AK00)

●**Artiss®** (Бакстер България ЕООД) – разтвори за тъканно фибриногеново лепило по 2 ml (1 ml + 1 ml), 4 ml (2 ml + 2 ml) и 10 ml (5 ml + 5 ml) с двукамерни спринцовки и спрей устройство. ●**Tisseel Iyo®** (Baxter d.o.o.) – прахове и разтворители за приготвяне на тъкнно лепило. В 1 ml продуктът съдържа залепващ протеинов разтвор 91 mg (приготвен със синтетичен аprotининов разтвор) и лиофилизиран тромбин 500 IU (приготвен с калциев хлорид). ●**Tisseel solutions®** (Baxter d.o.o.) – разтвори за тъкнно лепило. Продуктът съдържа залепващ протеинов разтвор (91 mg/ml) и *тромбинов разтвор* (500 IU/ml), всеки от тях в спринцовки с обем по 1, 2 и 5 ml. Продуктите се съхраняват и транспортират във фризер (при температура ≤ минус 20 °C). Преди употреба разтворите се размразяват в стерилна баня при температура от 33 до 37 °C и се смесват в съотношение 1:1 съгласно указанията на производителя.

GELASPON® (АТС код: B02BC01) (Arogerpha) – *желатинова хемостатична гъба* на ивици 10 x 4 x 2 cm (оп. 1 бр.). Приложен локално върху кървящи тъкани, продуктът адсорбира кръвта заедно с формените елементи, вкл. тромбоцитите. Улеснява кръвосъсирването. Резорбира се напълно, без да алергизира. Gelaspon е показан по време на хирургични операции за подсигуряване на шевове на кръвоносните съдове, овладяване на вътрешно мозъчни кръвоизливи и кръвоизливи от паренхимните органи; след ламинектомия, за попълване на туморното легло след отстраняване на тумори, след екстирпация на зъби. Прилага се като със стерилна ножница се отрязва подходяща по големина част от препарата. Използваната гъба може да се стерилизира със суха топлина до 120 °C. Продуктът се прилага сух, слабо навлажнен със стерилен физиологичен разтвор или със стерилен воден разтвор на тромбин, приготвен *ex tempore*. В инфектирани огнища не се поставя.

HUMAN FIBRINOGEN & HUMAN THROMBIN (АТС код: B02BC30)

●**Raplixa®** (ProFibril BV) – прах за тъкнно лепило от 500, 1000 и 2000 mg във флакони (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* В 1 g прах се съдържат: човешки фибриноген – 79 mg и човешки тромбин – 726 IU. Използва се в комбинация с желатинова гъба за допълнително лечение, в случай че със стандартните хирургични техники не се постига хемостаза.

TACHOSIL® (АТС код: B02BC30) (Takeda Austria GmbH) – *колагенова хемостатична гъба*, покрита от една страна с човешки фибриноген и тромбин. При контакт с кървяща рана или други биологични течности коагулационните фактори, съдържащи се в препарата, се разтварят и заедно с колагена покриват лезиите. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и съвместно с полимеризирания колаген осигурява покритието на раневата повърхност. Гъбата се притиска в продължение на 3 до 5 min. При налагане върху сухи раневи повърхности препаратът трябва предварително да се

овлажни с физиологичен разтвор. Гъбата се оставя в тялото, където се разтваря и резорбира. Може да предизвика алергични реакции.

TISSUCOL KIT* TWO-COMPONENT (АТС код: B02BC30) (Baxter AG) – набор от флакони (Tissucol Kit® 0,5, 1, 2 и 5), съдържащи лиофилизиран прах; набор от флакони с разтворители съответно по 0,5, 1, 2 и 5 ml и приложение (спринцовки, апликационни игли, апликационен катетър, спрей-наконечник и др.). Съхранява се при температура 2–8 °C.

▲ Продуктът представлява *фибриново тъканно лепило* с кръвосъсирващи, хемостатични и адхезивни свойства. Активните му съставки са фибриноген, фактор XIII, плазминоген, аprotинин, тромбин, калциев хлорид, говежди протеин.

Показания: При инзии, пластични и възстановителни хирургични операции, при имплантиране на съдови протези, в ортопедията и травматологията, акушерството, след простатектомия, след аденоидектомия и тонзилектомия, в денталната хирургия.

Приложение. Приготвянето на фибриновото лепило се извършва, като стриктно се спазва приложената към всеки кит инструкция. Готовото фибриново лепило може да се приложи с *апликационна игла, апликационен катетър и спрей-наконечник*. Необходимо е количество лепило, което ще се използва, зависи от размера на увредената повърхност и начина на приложение. Ако повърхността за покриване с лепилото е 7 cm², ориентировъчно се препоръчва Tissucol Kit 0,5; при 8 cm² – Tissucol Kit 1; при 16 cm² – Tissucol Kit 2 и при 40 cm² – Tissucol Kit 5. В случай, че се използва спрей-техника Tissucol Kit 1 е достатъчен за покриване на повърхност с размери от 25 до 100 cm². При залепване на тъкани втвърденото лепило достига максимална якост след около 2 h, а 70% якост – след 10 min. *Подготвеният разтвор на Tissucol Kit може да се денатурира след контакт с разтвори, съдържащи йод, алкохол или тежки метали (напр. антисептици), които трябва да се отстраняват от оперативното поле преди приложението на лепилото. Tissucol Kit е резорбируем биопродукт.* В процеса на ранево заздравяване препаратът се замества от постепенно врастваща се тъкан, като тромбинът се инактивира от физиологичните протеазни инхибитори, калциевият хлорид претърпява метаболизъм, аprotининът и метаболитите му се екскретират с урината.

Нежелани реакции: Тромбемболия и анафилактична реакция, ако препаратът попадне във вътрешността на тъкан или кръвоносен съд. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към говежди протеин. Tissucol Kit не трябва да се инжектира.

TERLIPRESSIN – INN (вж. гл. H01BA)

B02BD Кръвосъсирващи фактори

ALBUTREPENONACOG AIFA – INN (АТС код: B02BD04)

● **Idelvion®** (CSL Behring GmbH) – лиофилизиран прах по 250, 500, 1000 и 2000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон и разтворител в стъклен флакон (оп. по 1 бр. плюс 1 филтърно трансферно устройство, 1 спринцовка, 1 набор за венепункция, 2 напоени с етанол тампона и 1 лепенка). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: Профилактика и лечение на на кървене при пациенти с *хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX)*.

Приложение: Дозировката и продължителността на субституиращото лечение с Иделвион се определят от състоянието на пациента, тежестта на дефицит на FIX, локализацията и степента на кървене. Субстанцията във всеки флакон се разтваря с приложени разтворител. За продължителна профилактика на кървене при пациенти с хемофилия В обичайната доза Иделвион варира от 35 до 50 IU/kg/7 дни. В отделни случаи (особено при по-млади пациенти) е възможно да се скъси дозовия интервал и да се използват по-високи дози. Препаратът се инжектира венозно в продължение на няколко минути при скорост на въвеждане ≤ 5 ml/min.

Нежелани реакции: Локални НЛР в мястото на инжектиране; главоболие, замаяност; обрив. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция.

BLOOD COAGULATION FACTOR VIII (АТС код: B02BD02)

● **Fanhd®** (Istituto Grifols S.A.) – лиофилизиран прах по 250, 500 и 1000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс разтворител (в предварително напълнени стъклени спринцовки) 10 ml вода за инжекции (оп. по 1 бр. плюс адаптер за флакона, игла тип „бътерфлай“ и 2 тампона с алкохол). ● **Haemoctin® 500 IU** (Biotest Pharma GmbH) – лиофилизирана субстанция по 250 IU, 500 IU и 1000 IU в стъклени флакони плюс разтворител 10 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр. с 1 спринцовка за еднократна употреба с вместимост 10 ml, 1 трансферна система с вграден филтър и 1 канюла тип „бътерфлай“). ● **Iblias®** (Bayer Pharma AG) – лиофилизиран прах по 250, 500 и 1000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс разтворител 2,5 във флакони (оп. по 1 бр.); лиофилизиран прах по 2000 и 3000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс разтворител 5 във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Koate DVI®** (Химимпорт Фарма АД) – двойно вирусно инактивирана лиофилизирана субстанция за i.v. приложение 500 IU в еднородни флакони плюс разтворител 10 ml (оп. по 1 бр.). ● **Kovaltry®** (Bayer Pharma AG) – лиофилизиран прах по 250, 500 и 1000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс разтворител 2,5 в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.); лиофилизиран прах по 2000 и 3000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс разтворител 5 в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). ● **Octanate® 500** (Octapharma Ltd) – лиофилизиран прах 500 IU за i.v. приложение във флакони плюс разтворител – вода да инжекции 10 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ● **Octanate® 1000** (Octapharma Ltd) – лиофилизиран прах 1000 IU i.v. приложение във флакони плюс разтворител – вода да инжекции 15 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ▼ След i.v. въвеждане около 2/3 до 3/4 от приложената доза фактор VIII остава в кръвообращението. Нивото на активност на фактор VIII в плазмата, трябва да

бъде 80–120%. Плазмената активност на фактор VIII намалява двуфазово. През първата фаза препаратът има елиминационен полуживот 3–6 h, а през втората по-бавна фаза – от 8 до 20 h (средно 12 h). Фактор VIII се състои от две молекули (FVIII:C и FVIII:vWF) с различни функции. Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8° C. ▲ Като ко-фактор на фактор IX първата молекула – FVIII:C, е свързана с коагулацията. Тя ускорява активирането на фактор X, превръщайки протромбин в тромбин. При болни от хемофилия тип A действието на FVIII:C е силно намалено, поради което те се нуждаят от субституираща терапия. Втората молекула – FVIII:vWF, е свързана с тромбоцитната адхезия и агрегация и също е необходима като заместителна терапия при болни с болест на von Willebrand.

Показания: Хемофилия A, болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII и придобит или вроден дефицит на фактор VIII с наличие на инхибитор по отношение на него.

Приложение. Препаратът се разтваря *ex tempore* и се въвежда *i.v.*. Прилагането на фактор VIII в доза 1 IU/kg т. м. предизвиква нарастване на неговото плазмено ниво с 1,5–2%. Затова **началната доза** се изчислява по формулата: **т.м. (kg) x желаното повишение на фактор VIII (в % от нормата) x 0,5**. За продължително профилактично заместване на фактор VIII препаратът се дозира по 12 IU/kg през интервали от 2–3 дни или 30 IU/kg – през два пъти по-дълги интервали.

Нежелани реакции: Уртикария, анафилактичен шок, поява на циркулиращ инхибитор (антитяло) към фактор VIII, хемолитични реакции (в случай на въвеждане на големи дози кръвнотрупово несъвместим фактор VIII), претоварване на кръвообращението. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към биопрепарата.

BLOOD COAGULATION FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY (ATC код: B02BD03)

● **FEIBA NF® 500** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция 500 IU за *i.v.* приложение във флакони плюс 20 ml разтворител – вода за инжекции във флакони (оп. по 1 бр.). ● **FEIBA NF® 1000** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция 1000 IU за *i.v.* приложение във флакони плюс 20 ml разтворител – вода за инжекции във флакони (оп. по 1 бр.). ▼ След приложение на FEIBA кръвосъсирването започва от точка, при която факторите VIII, IX, XI и XII не са необходими.

Показания: Кръвоизливи (вкл. по време на хирургически операции) при пациенти с хемофилия тип A и B и наличие на инхибитори срещу факторите VIII и IX. FEIBA се използва и в комбинация с фактор VIII за непрекъсната продължителна терапия с цел постигане на пълно и трайно елиминиране на инхибитора срещу фактор VIII. Показан е и при пациенти, които не страдат от хемофилия, но имат придобит инхибитор срещу факторите VIII, XI и XII в случай на животозастрашаващи кръвоизливи или страдащи от болестта на фон Вилебранд.

Приложение. FEIBA TIM 4 IMMUNO се въвежда *i.v.* в лечебна ДД от 50 до 100 IU/kg. Скоростта на вливане е 2 IU/kg/min. Продължителността на ефекта се определя приблизително по данните от хемостазните тестове. Препаратът се инжектира през 6–12 h. Профилактично FEIBA се прилага в доза от 40 до 60 IU/kg самостоятелно или в комбинация с фактор VIII (75–100 IU/kg).

Нежелани реакции: Свръхчувствителност към протеини; тромбоемболия (вкл. ДИК синдром), миокарден инфаркт (от високи дози). **Противопоказания:** ДИК синдром, инфаркт на миокарда, остра тромбоза или емболия, комедикация с антифибринолитичи.

BLOOD COAGULATION FACTOR VIII & von WILLEBRAND FACTOR (ATC код: B02BD06)

● **Emoclot® D.I. 500 IU** (Kedrion S.p.A – Loc. Ai Conti) – лиофилизирана субстанция 500 IU (= 7,2 mg) във флакони плюс 10 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Immunate® 250 IU** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция за *i.v.* приложение във флакони по 250 IU плюс разтворител – вода за инжекции, в ампули по 5 ml (оп. по 1 бр.). ● **Immunate® 500 IU** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция за *i.v.* приложение във флакони по 500 IU плюс разтворител 10 ml (оп. по 1 бр.). ● **Immunate® 600 IU** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция за *i.v.* приложение в стъклен флакон по 600 IU плюс разтворител 5 ml – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр.), с 1 трансферна игла и 1 аерираща игла, 1 филтърна игла, 1 игла за еднократна употреба, 1 спринцовка за еднократна употреба и 1 набор за инфузия). ● **Immunate® 1000 IU** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция за *i.v.* приложение във флакони по 1000 IU плюс разтворител 20 ml (оп. по 1 бр.). ● **Immunate® 1200 IU** (Baxter AG) – лиофилизирана субстанция за *i.v.* приложение в стъклен флакон по 1200 IU плюс разтворител 5 ml – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр.), с 1 трансферна игла и 1 аерираща игла, 1 филтърна игла, 1 игла за еднократна употреба, 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба и 1 набор за инфузия). ● **Wilate® 450 IU** (Octapharma Ltd.) – лиофилизиран прах 450 IU в стъклен флакон плюс 5 ml разтворител – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр. плюс 1 спринцовка за еднократна употреба, 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 1 инфузионна система). ● **Wilate® 500 IU** (Octapharma Ltd.) – лиофилизиран прах 500 IU в стъклен флакон плюс 5 ml разтворител – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр. плюс 1 спринцовка за еднократна употреба, 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 1 инфузионна система). ● **Wilate® 900 IU** (Octapharma Ltd.) – лиофилизиран прах 900 IU в стъклен флакон плюс 5 ml разтворител – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр. плюс 1 спринцовка за еднократна употреба, 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 1 инфузионна система). ● **Wilate® 1000 IU** (Octapharma Ltd.) – лиофилизиран прах 1000 IU в стъклен флакон плюс 5 ml разтворител – вода за инжекции в стъклен флакон (оп. по 1 бр. плюс 1 спринцовка за еднократна употреба, 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 1 инфузионна система).

Показания: Профилактика и лечение на кръвоизливи при пациенти, страдащи от болест на von Willebrand поради качествен и/или количествен дефицит на едноименния фактор, когато лечението с 1-deamino-8-D-arginine vasopressine/desmopressin е неефекасно или противопоказано; лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия A (вроден дефицит на фактор VIII).

Приложение: (1) Болест на von Willebrand. В повечето случаи за осигуряване на адекватна хемостаза са нужни от 20 до 50 IU Wilate/kg *венозно*. Това повишава фактор VIII и този на von Willebrand с 30 до 100%. При пациенти с болестта на von Willebrand тип 3 може да се наложи по-висока начална доза (от 50 до 80 IU Wilate/kg). За профилактика на кръвоизливи при хирургични манипулации Wilate се инжектира 30 min преди манипулацията. За профилактика на кръвоизливи при хирургични операции той се въвежда 12 до 24 h преди операцията и повторно 1 h преди нея. На всеки

12 до 24 h трябва да се прилагат подходящи дози Wilate. От 24 до 48 h от започване на лечението трябва да се обсъди намаляване на дозата или удължаване на дозовия интервал. (2) *Хемофилия А*. Прилагането на фактор VIII в доза 1 IU/kg т. м. предизвиква нарастване на неговото плазмено ниво с 1,5–2%. **Началната доза** се изчислява по формулата: **т.м. (kg) x желаното повишение на фактор VIII (в % от нормата) x 0,5**.

Нежелани реакции: Тахикардия, развитие на инхибитори на фактор VIII, сънливост, главоболие, тремор, хрипове, гадене, уртикария, зачервяване, хипотензия, гръден дискомфорт, треска, безпокойство. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

BLOOD COAGULATION FACTOR IX (АТС код: B02BD04)

● **Aimafix® 500** (Kedrion S.p.A) – лиофилизирана субстанция 500 IU за i.v. приложение във флакони плюс 10 ml разтворител във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Immunine® 200** (Бахтер България ЕООД) – лиофилизирана субстанция 200 IU за i.v. приложение във флакони плюс 5 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Immunine® 600** (Бахтер България ЕООД) – лиофилизирана субстанция 600 IU за i.v. приложение във флакони плюс 5 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Immunine® 1200** (Бахтер България ЕООД) – лиофилизирана субстанция 1200 IU за i.v. приложение във флакони плюс 10 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Octanine F® 500** (Octapharma Ltd) – лиофилизиран прах, съдържащ 500 IU човешки коагулационен фактор IX, в стъклен флакон с вместимост 30 ml плюс 5 ml разтворител в стъклен флакон (оп. по 1 бр. заедно с 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 2 антисептични тампона). *Помощни вещества:* хепарин 100 IU, натриев хлорид и цитрат, аргинин и лизин. ● **Octanine F® 1000** (Octapharma Ltd) – лиофилизиран прах, съдържащ 1000 IU човешки коагулационен фактор IX, в стъклен флакон с вместимост 30 ml плюс 10 ml разтворител в стъклен флакон (оп. по 1 бр. заедно с 1 двувърха игла, 1 филтърна игла и 2 антисептични тампона). *Помощни вещества:* хепарин 100 IU, натриев хлорид и цитрат, аргинин и лизин. Лекарствените продукти се съхраняват при температура 2–8 °C на защитено от светлина място. Те не трябва да замръзват. Биологичната им активност в IU е определена чрез коагулационен метод в съответствие с Европейската фармакопея. Специфичната активност на Aimafix D.I. е почти 100 IU/mg белтък. Трансмисивният инфекциозен риск е намален посредством подбор на здрави кръводарители, изследване на сборната плазма за геномен материал на HCV, включване на вирус-инактивиращи етапи в производствения процес и др.

Показания: Профилактика и лечение на кръвоизливи при болни от хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX); придобит дефицит на фактор IX.

Приложение. Дозата, която трябва да се приложи, се изчислява в IU. Активността на фактор IX в плазмата се изразява в проценти спрямо нормалната човешка плазма или в IU по отношение на Международния стандарт за фактор IX в плазмата. **Дозата на фактор IX в IU** се определя по формулата: **т.м. (kg) x желано повишение на фактор IX (%) x 1,2**. Дозата и честотата на нейното приложение трябва да се съобразят с клиничната ефективност при всеки пациент. Най-често лекарствените продукти, съдържащи фактор IX, се въвеждат *един път на ден бавно венозно или посредством i.v. инфузия*. Препоръчва се ДД не по-голяма от 100 IU/kg. Скоростта на i.v. инфузия се определя индивидуално.

Нежелани реакции: Рядко – сърбеж, зачервяване на лицето, втрисане, генерализирана уртикария, главоболие, хипотензия, сънливост, тахикардия, гадене, ангиоедем; фебрилитет, развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX. Употребата на ниско пречистени продукти, съдържащи фактор IX, може да доведе до тромботични усложнения (ОМИ, венозна тробоза, белодробна емболия, ДИК синдром). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продуктите или някое от помощните им вещества.

BLOOD COAGULATION FACTOR X (АТС код: B02BD13)

● **Coagadex®** (Bio Products Laboratory Ltd) – лиофилизиран прах 250 IU за инжекционен разтвор във флакони плюс 2.5 ml разтворител във флакони (оп. по 1 бр.); лиофилизиран прах 500 IU за инжекционен разтвор във флакони плюс 5 ml разтворител във флакони (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Той се получава от човешка плазма. Има $t_{1/2}$ 29,36 h. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C.

Показания: Профилактика и лечение на епизоди на кървене и за периперативна терапия при болни с наследствен дефицит на коагулационен фактор X (тромбокиназа или фактор на Стюарт).

Приложение: Дозировката и продължителността на лечение зависят от степента на дефицит на F10, локализацията и силата на кървене. Не трябва да се използват дози по-големи от 60 IU/kg/24 h. Дозата се изчислява по следните формули: **а)** т.м. (kg) x желаното повишение на фактор X (IU/dl или в % от нормата) x 0,5; **б)** повишение на фактор X (IU/dl или в % от нормата) = [тоталната доза (IU/ т.м. (kg) x 2]. След ресусцендиране Coagadex се въвежда i.v. със скорост 10 ml/min. Максималната скорост на въвеждане е 20 ml/min.

Нежелани реакции: Еритем и/или болка в областта на инжектиране, отпадналоост. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

BLOOD COAGULATION FACTOR XIII (АТС код: B02BD07)

● **Cluvot 250®** (CSL Behring GmbH) – лиофилизиран прах 250 IU и 4 ml вода за инжекции за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр. плюс 1 филтърно устройство за прехвърляне 20/20). ● **Cluvot 1250®** (CSL Behring GmbH) – лиофилизиран прах 1250 IU и 20 ml вода за инжекции за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр. плюс 1 филтърно устройство за прехвърляне 20/20). Продуктите представляват пречистен концентрат на човешки плазмен коагулационен фактор (FXIII). Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8 °C.

Показания: Профилактика на вроден дефицит на FXIII и предоперативна подготовка на лица с вроден дефицит на същия фактор.

Приложение: В 1 ml FXIII се съдържат 62.5 IU, а в 1.6 ml – около 100 IU. Продуктът се разтваря преди употреба. Разтворът трябва да е бистър или леко опалесциращ. FXIII се въвежда бавно венозно или инфузионно със скорост ≤ 4

ml/min. (1) При рутинна профилактика първоначалната доза е 40 IU/kg т.м. при деца и възрастни. Последващото дозиране се определя от най-ниското ниво на активност на FXIII. Последният се въвежда през интервали от 28 дни, за да се поддържа най-ниско ниво на активност от около 5 до 20%. Препоръчителните корекции в дозирането са около ± 5 IU/kg. Корекциите в дозирането се правят след определяне плазмените нива на FXIII посредством тест (standard Berichrome® Activity Assay) с доказана специфичност и чувствителност. (2) Ако е насрочена операция е необходимо след последната профилактична рутинна доза FXIII, между 21-ия и 28-ия ден преди самата операция да се въведе пълната профилактична доза, а следващата профилактична доза FXIII се въвежда 28 дни по-късно.

Предупреждение. При пациенти с известни алергични прояви към продукта (генерализирана уртикария, обрив, хипотензия, диспнея) се прилагат профилактично антихистаминни средства и ГКС. В случай на развитие на алергични НЛР по време на приложение на FXIII инфузията или инжектирането му се прекратяват и се предприемат стандартните антиалергични мерки.

Противопоказания: Повишена чувствителност към FXIII или някое от помощните вещества (глюкоза, натриева основа).

EFMOROSTACOG ALFA – INN (ATC код: B02BD00)

● **Elocta®** (Biogen Idec Ltd) – лиофилизиран прах по 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 и 3000 U във флакони плюс разтворител в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° C. Представява rFVIII Fc.

Показания: Лечение и профилактика на кървене при болни с хемофилия А (вроден дефицит на FVIII).

Приложение: Elocta се въвежда бавно венозно в продължение на няколко минути. ДД зависи от това дали продукта се прилага профилактично или терапевтично, а също от степента на дефицит на FVIII, силата и локализацията на кръвотечението и т.м. на пациента.

Нежелани реакции: Оок на лицето, обрив, тежест в гърдите, парене в областта на инжектиране, втрисане, генерализиран сърбеж, главоболие, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, сърцебиене. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

EFTRONACOG AIFA – INN (ATC код: B02BD04)

● **Alprolix®** (Biogen Idec Ltd) – лиофилизиран прах по 250, 500, 1000, 2000 и 3000 IU за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр. плюс адаптер за флакона, инжекционен набор, напоен с етанол тампон, 2 пластира и 1 марля). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Той представлява витамин К зависим коагулационен рекомбинантен фактор IX (rFIX Fc) с м.м. 68 kDa. FIX се активира от FXIa и FVII. Активираният FIX в комбинация с активирания FVIII активира FX, който превръща протромбин в тромбин, а последният превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия В е фактор X-свързано наследствено заболяване на кръвосъсирването, дължащи се на понижени нива на FIX и проявяващи се с кръвоизливи в стави, мускули и висцерални органи.

Показания: Профилактика и субституираща терапия на хемофилия В при всички възрасти.

Приложение: Дозировката и продължителността на субституиращото лечение с Алпроликс зависят от състоянието на пациента, тежестта на дефицит на FIX, локализацията и степента на кървене. Субстанцията във всеки флакон се разтваря с приложения в предварително напълнената спринцовка разтворител (физиологичен разтвор). Препаратът се инжектира венозно в продължение на няколко минути при скорост на въвеждане ≤ 10 ml/min. (1) Профилактично за предотвратяване на кървене на възрастни Алпроликс се назначава в доза 50 IU/kg i.v./7 дни или 100 IU/kg/10 дни. Последната доза е максимално допустимата доза. (2) При деца на възраст под 12 г. се препоръчва лечението да започне с 50 до 60 IU/kg Алпроликс/7 дни. При деца над 12 г. се използват дозите за възрастни. Най-високата препоръчвана профилактична доза е 100 IU/kg i.v.

Нежелани реакции: Отслабване на апетита, главоболие, амаяност, промяна във вкусовите усещания, сърцебиене, хипотензия, орална парестезия, лош дъх от устата, обструктивна урпатия, хематурия, бъбречни колики, умора. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция (FIX или Fc домейна).

EPTACOG ALFA (activated) – INN (ATC код: B02BD08)

● **NovoSeven®** (Novo Nordisk A/S) – флакони, съдържащи лиофилизирана субстанция по 1.2, 2.4 и 4.8 mg за приготвяне на инжекционен разтвор плюс разтворител (вода за инжекции) съответно по 2.2 ml, 4.3 ml и 8.5 ml (оп. по 1 бр.). В 1.2 mg се съдържат 60 KIU (1 KIU = 1000 IU). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° C. ▼ NovoSeven има $t_{1/2}$ 2,5 h. ▲ Представява активирани рекомбинантни коагулационни фактори VIIa (FVIIa), с м.м. около 50 kDa, произведен чрез генно инженерство от бъбречни клетки на новородени хамстери. След разтваряне в 1 ml разтвор се съдържат 0,6 mg активирани eptacog alfa. NovoSeven превръща фактор X в активирани фактор X (FXa), който на свой ред превръща протромбина в тромбин. Тромбинът води до активиране на тромбоцитите и факторите V и VIII на мястото на нараняване и образуване на хемостатичен тромб като превръща фибриногена във фибрин.

Показания: За лечение или профилактика на на кръвоизливи на подлежащи на хирургични или инвазивни процедури пациенти с: наследствена хемофилия с инхибитори срещу факторите на кръвосъсирване VIII или IX; наследствена хемофилия, при които се очаква изразен инхибиторен отговор към прилагане на фактор VIII или фактор IX; придобита хемофилия; наследствен дефицит на FVII; тромбастения на Glanzmann с антитела към GP IIb–IIIa и/или HLA и с минало или настоящо неповлияване от тромбоцитни трансфузии.

Рискова категория за кърмене: L2.

Бременност. Венозното приложение на NovoSeven на опитни животни няма ефект върху развитието на плода, фертилността или репродуктивността. Не е известно дали препаратът може да увреди плода, когато се прилага на

бременни, и дали повлиява репродуктивната способност. NovoSeven може да се прилага по време на бременност само при наличие на строги показания.

Приложение. : (1) На пациенти с хемофилия А или В с вродена или придобита хемофилия NovoSeven трябва да се приложи възможно най-рано в доза 90 mcg/kg венозно в продължение на 2 до 5 min. При необходимост тази доза може да се повтори няколко пъти през 2–3 h до получаването на хемостаза. След постигане на ефективна хемостаза и при необходимост от по-нататъшна терапия, дозовият интервал може постепенно да се увеличи на 4, 6, 8 или 12 h, докато се прецени, че лечението е адекватно. При леки до умерени ставни, мускулни и кожно-лигавични кръвоизливи (вкл. амбулаторно или домашно лечение) е необходимо ранно приложение на NovoSeven в дози от 90 mcg/kg. В повечето случаи хемостазата може да се постигне, ако продуктът се инжектира в 3 дози през интервал от 3 h; за поддържане на хемостазата се въвежда още една допълнителна доза. Продължителността на домашното лечение не трябва да превишава 24 h. При тежки кръвоизливи се започва също с доза от 90 mcg/kg, която може да се приложи по пътя за болницата. Честотата на прилагане отначало е през 2 h и това продължава до установяване на клинично подобрение. При необходимост интервалът на прилагане може да се увеличи до 3 h в продължение на 1–2 дни, а по-късно – на всеки 4, 6, 8 или 12 h, докато се прецени, че лечение е адекватно. Тежък кръвоизлив може да се лекува с NovoSeven 2–3 седмици. При инвазивни процедури или хирургични интервенции непосредствено преди тях трябва да се въведе в начална доза 90 mcg/kg; същата доза трябва да се въведе повторно след 2 h, а в следващите 24–48 h следва да продължи нейното въвеждане през 2–3 h. В голямата хирургия приложението трябва да продължи 6–7 дни през интервали от 2–4 h. **(2)** При дефицит на Factor VII за лечение на кръвоизливи при пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или инвазивни процедури, NovoSeven се въвежда i.v. в продължение на 2 до 5 min по 15 до 30 mcg/kg през 4 или 6 h до постигане на хемостаза. **(3)** При тромбастения на Glanzmann препоръчителната доза за лечение и профилактика на кръвоизливи на пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или инвазивни процедури, варира от 80 до 120 mcg/kg през интервали от 1,5 до 2,5 h. Въвеждат се поне 3 дози.

Взаимодействия: Антифибринолитичите намаляват кръвозагубата във връзка с хирургични операции при пациенти с хемофилия, особено в ортопедичната хирургия и при операции в области с висока фибринолитична активност, напр. устната кухина. Опитът с едновременното приложение на антифибринолитичи с NovoSeven обаче е ограничен.

Нежелани реакции: Кожни прояви, гадене, хиперпирексия, главоболие, потене, по-рядко – атаксия, мозъчно-съдови нарушения (много рядко – мозъчен инсулт), стенокардия, сърдечна аритмия, много рядко – ОМИ, кожни обриви, повишаване на серумните нива на аминотрансферазите, алкалната фосфатаза, лактатдехидрогеназата и протромбина; рядко – болка в областта на инжектиране. Няма данни за тромботични усложнения в резултат на предозиране на NovoSeven дори и след инцидентно му приложение в доза 800 mcg/kg т.м. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към NovoSeven, помощните вещества (Sodium chloride, Calcium chloride dihydrate, Glycylglycine, Polysorbate 80 и Mannitol), към протеини (от мишка, хамстер или към говежди протеини).

HUMAN PROTHROMBIN COMPLEX (ATC код: B02BD01)

● **Beriplex P/N 500®** (CSL Behring GmbH) – прах 500 IU и разтворител (вода за инжекции) 20 ml за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). В 1 флакон се съдържат следните протромбинови човешки коагулационни фактори (плазмен протромбинов комплекс): II – 480 до 960 IU, VII – 200 до 500 IU, IX – 400 до 620 IU и X – 440 до 1200 IU. ● **Beriplex P/N 1000®** (CSL Behring GmbH) – прах 1000 IU и разтворител (вода за инжекции) 40 ml за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). В 1 флакон се съдържат следните протромбинови човешки коагулационни фактори (плазмен протромбинов комплекс): II – 800 до 1920 IU, VII – 400 до 1000 IU, IX – 800 до 1200 IU и X – 880 до 2400 IU. ● **Octaplex®** (Octapharma Ltd) – прах 500 IU и разтворител 20 ml за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. по 1 бр.). В 1 флакон се съдържат следните протромбинови човешки коагулационни фактори (плазмен протромбинов комплекс): II – 280 до 760 IU, VII – 180 до 480 IU, IX – 500 IU и X – 360 до 600 IU. ● **Prothromplex Total NF® 600 IU** (Baxter AG) – прах 600 IU и разтворител (вода за инжекции) 20 ml за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). В 1 флакон се съдържат следните човешки коагулационни фактори (плазмен протромбинов комплекс): II – 480 до 900 IU, VII – 500 IU, IX – 600 IU и X – 600 IU. ● **Uman complex D.I.® 500 IU** (Kedion S.p.A) – лиофилизиран прах 500 IU за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия във флакони плюс разтворител (стерилна вода за инжекции) 20 ml и апирогенен набор за разтваряне и приложение (оп. по 1 бр.). В 1 флакон се съдържат следните протромбинови човешки коагулационни фактори: II (Prothrombin) – 500 IU, IX (Christmas factor) – 500 IU и X (Stuart–Prower factor) – 400 IU. Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8° C. ▲ Коагулационните фактори II, VII, IX и X се продуцират в черния дроб при участие на витамин К и заедно образуват човешкия плазмен протромбинов комплекс. При дефицит на един или повече фактори на протромбиновия комплекс настъпват коагулационни нарушения, изискващи субституираща терапия.

Показания: **(1)** При остър кръвоизлив и за периперативна профилактика на кръвоизливи при пациенти с вроден дефицит на един или няколко коагулационни фактора от протромбиновия комплекс. **(2)** При остър кръвоизлив и за периперативна профилактика на кръвоизливи при пациенти с придобит дефицит на коагулационните фактори II, VII, IX и X, предизвикан от лечение с орални индиректни антикоагуланти, дефицит на витамин К (напр. при продължително парентерално хранене), хепатит, чернодробна цироза, токсични хепатози, консумативни коагулопатии (при шок, травма, масивни хемотрансфузии) след елиминиране на основното заболяване. При бременност и кърмене продуктите могат да се използват, ако строго показани.

Приложение: Дозировката на продуктите, съдържащи плазмен протромбинов комплекс и продължителността на субституиращата терапия зависят от тежестта на хемостазното нарушение. Те се инфузират венозно със скорост не по-голяма от 5 ml/min. **(1)** Вроден дефицит на факторите на протромбиновия комплекс. Необходимата доза се основава на емпирично установената находка, че 1 IU фактор IX/kg, внесена с тези биопродукти, повишава физиологичната активност на същия фактор в плазмата с 0,8% в сравнение с нормата, 1 IU фактор VII/kg повишават активността на същия фактор в плазмата с 2% в сравнение с нормата и 1 IU от факторите II или X/kg повишават нивото на фактор II в

плазмата или активността на фактор X с 1,5% в сравнение с нормата. **Началната доза** за фактор IX се изчислява по следния начин:

Factor IX (в IU) = т.м. (kg) x желано повишаване на фактор IX (в % от нормата) x 1,2.

При дефицит на фактор IX лечението може да се провежда, ако няма наличен продукт, съдържащ само този коагулационен фактор. Пациенти, нуждаещи от по-продължително от 4–5-дневно лечение с *протромбинов комплекс*, трябва да бъдат мониторираны с повишено внимание за симптоми на тромбоза или ДИК синдром. Поради продължителния плазмен полуживот на факторите II (40 до 60 h) и X (30–60 h) пациенти с вроден дефицит на същите фактори, се нуждаят от малки количества (респ. по ниски дози) *протромбинов комплекс*. Обратно, поради краткия плазмен полуживот на фактор VII (3–6 h), пациенти с вроден дефицит на този коагулационен фактор се нуждаят от големи количества *протромбинов комплекс*. (2) *Придобит дефицит на факторите на протромбиновия комплекс*. При тежки кръвоизливи и преди операции с висок хеморагичен риск пациентите трябва да получават *протромбиновия комплекс*, за да достигнат нормални стойности на PT.

Нежелани реакции: Диспнея, гадене, повръщане, повишаване на т.т., уртикария и други алергични прояви, хипотензия, шок, тромбоемболии, ДИК синдром, много рядко – образуване на антитела срещу един или няколко фактора на протромбиновия комплекс. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките или помощните вещества (тринатриев цитрат, хепарин натрий), ДИК синдром, хиперфибринолиза.

MOROCOSOG ALFA – INN (ATC код: B02BD02)

● **ReFacto AF®** (B02BD02) (Wyeth-Lederle Pharma GmbH) – прах във флакони по 250, 500 и 1000 IU плюс разтворител за приготвяне на инжекционен разтвор (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° C. Има активността на Octocog alfa (вж. по-долу). Показан е за контрол и предотвратяване на хеморагични епизоди у пациенти с хемофилия А. Продуктът се използва краткотрайно. Инфузира се i.v. Неговият ефект върху заболяемостта и леталитета при продължително приложение е неизяснен. Като съдържащ протеини препарат, ReFacto може да предизвика главоболие, повишаване на т.т., треска, зачервяване на лицето, гадене, повръщане, лесна уморяемост, алергични реакции.

NONACOG GAMMA – INN (ATC код: B02BD04)

● **Rixubis®** (Baxter Innovations GmbH) – прах по 250, 500, 1000, 2000 и 3000 IU в стъклени флакони плюс разтворител 5 ml в стъклени флакони (оп. по 56, 84 и 112 бр.). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. Съдържа рекомбинантен коагулационен фактор IX с м.м. 68 000 Da. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° C.

Показания: Профилактика и терапия на кръвене при пациенти с хемофилия В.

Приложение: Необходимата терапевтична доза Rixubis в IU i.v. за деца над 12 г. и възрастни се изчислява по формулата: **т.м. (kg) x желано повишение на коагулационен фактор IX (в % или IU/dL) x 1.1 IU/dL.**

Таблица В4. Дозов режим на Rixubis

Степен на хеморагия или вид хирургична процедура	Желано повишение на коагулационен фактор IX	Дозов режим на Rixubis
Ранна хемартроза, мускулно кръвене или кръвене от устата	20–40% (IU/dL)	Инжекцията се повтаря през 24 h, докато предизвиканата от кръвотечението болка отзвучи или раната зарасте.
По-обширна хемартроза, мускулно кръвене или хематом	30–60% (IU/dL)	Инжекцията се повтаря през 24 h в продължение на 3–4 дни или повече (докато острата нестабилност изчезне).
Животозастрашаващ кръвоизлив	60–100% (IU/dL)	Инжекцията се повтаря през интервали от 8 до 24 h до решаване на проблема
Малка хирургия, вкл. зъбна екстракция	30–60 % (IU/dL)	Инжекцията се повтаря през 24 h, докато се получи зарастване
Голяма хирургия	80–100% (IU/dL) (пре- и постоперативно)	Инжекцията се повтаря през интервали от 8 до 24 h до зарастване на раната. След това терапията продължава още ≤ 7 дни за поддържане активността на фактор IX в рамките на 30 до 60% (IU/dL).

За *продължителна профилактика* на кръвене при пациенти с тежка хемофилия В, обикновено при деца над 12 г. и възрастни Rixubis се прилага i.v. в доза от 40 до 60 IU/kg т.м. през интервали от 3 или 4 дни.

Нежелани реакции: Дисгеузия, алергични реакции, болка в крайниците. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта или към хамстерови протеини.

OCTOCOG ALFA – INN (ATC код: B02BD02)

● **Recombinate®** (Baxter AG) – прах във флакони по 250 IU/5 ml, 250 IU/10 ml, 500 IU/5 ml, 500 IU/10 ml, 1000 IU/5 ml и 1000 IU/10 ml с разтворител за приготвяне на инжекционен разтвор (оп. по 1 бр.). Съхранява се при температура 2–8 °C. Не трябва да замръзва. ▲ Октагог алфа съдържа *рекомбинантен коагулационен фактор VIII (FVIII)*, който представлява протеин, съставен от 2332 аминокиселини. Разработен е по генноинженерна технология от клетъчна линия на бъбрек на новороден хамстер и съдържа *гена на човешкия коагулационен фактор VIII (FVIII)*. Неговата активност е около 4000 IU/mg протеин. Активираният FVIII действа като кофактор на активирания FIX, който ускорява превръщането

на фактор X в активиран фактор десет (Ха). Последният превръща протромбина в тромбин, а той – фибриногена във фибрин, последвано от образуването на съсирек. При пациентите с хемофилия АРТТе удължено. Неговото мониториране *in vitro* е метод за определяне на биологичната активност на FVIII. Лечението на хемофилията с препарат е субституиращо.

Показания: *Хемофилия А* (вроден дефицит на фактор VIII). Октаго алфа не съдържа фактора на фон Вилебранд (FVIII vWF), поради което не е показан при болестта на фон Вилебранд.

Приложение: Лечението се провежда от хематолог. Октаго алфа се инфузира i.v. Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се извършва по формулите:

Необходима доза FVIII (в IU) = т.м. (в kg) x желано повишаване на FVIII (в % от нормата) x 0,5

Очаквано повишаване на FVIII = $\frac{2 \times \text{приложените UI (в \% от нормата)}}{\text{т.м. (kg)}}$

За продължителна профилактика на пациенти с тежка форма на хемофилия А Октаго алфа се прилага от 20 до 60 UI/kg/т.м. през интервали от 2–3 дни. Дозировката и продължителността на субституиращата терапия се съобразяват с нуждите на пациента (т.м., степен на нарушение на хемостазата, локализацията и силата на кръвоизлива, титъра на инхибитора) и от желаното ниво на FVIII (табл. B5).

Таблица B5. Терапевтични плазмени концентрации (ТПК) на коагулационен FVIII в % от нормата в зависимост от вида на кръвоизлива и/или хирургическата операция

Вид на кръвоизлива или хирургическата операция	ТПК на FVIII (%)	Честота на i.v. инфузии и продължителност на терапията
Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20–40	Повторение на инфузията на всеки 12–24 h. Продължителност – най-малко 1 ден или до овладяване на кръвоизлива.
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30–60	Повторение на инфузията през 12–24 h 3–4 или повече дни, докато болката и оплакванията отзвучат.
Животозастрашаващи кръвоизливи: интракраниален кръвоизлив в гръдния кош или корема	60–100	Повторение на инфузията през 8–24 h, докато заплахата отзвучи.
Малки хирургични интервенции (вкл. екстракция на зъби)	30–60	Най-малко един ден, респ. до постигане на оздравяване.
Големи хирургични интервенции	80–100 (пред- и постоперативно)	Повтаряне инфузията през 8–24 h до заздравяване на раната, след което се провежда допълнително лечение (най-малко 7 дни) с поддържане активността на FVIII от 30 до 60%.

Нежелани реакции: Обриви, сърбеж, зачервяване и преходен локален еритем в областта на инжектиране, реакции на свръхчувствителност, като световъртеж, гръдна болка, хипотензия; в изолирани случаи – анафилактичен шок.

SIMOCTOCOG ALFA – INN (ATC код: B02BD02)

● **Nuwiq®** (Octapharma AB) – лиофилизиран прах от 250, 500, 1000 и 2000 IU в стъклени флакони плюс разтворител (вода за инжекции) 2.5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° С. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Препаратът съдържа рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII. Показан е за i.v. терапия и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия А. ДД зависи от степента на дефицит на FVIII, силата и локализацията на кръвотечението и т.м. на пациента. Nuwiq се инжектира *венозно*. Може да предизвика главоболие, световъртеж, парестезия, спиналгия.

SUSOCTOCOG ALFA – INN (ATC код: B02BD14)

● **Obizur®** (Baxalta Innovations GmbH) – лиофилизиран прах 500 U във флакони плюс разтворител за инжекционен разтвор (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° С. Продуктът съдържа рекомбинантен свински коагулационен фактор VIII.

Показания: Кръвоизливи при възрастни с придобита хемофилия, причинена от антитела спрямо FVIII.

Приложение: ДД зависи от това дали продукта се прилага профилактично или терапевтично, а също от степента на дефицит на FVIII, силата и локализацията на кръвотечението и т.м. на пациента. Obizur се инжектира *венозно*.

Нежелани реакции: Ангиоедем, парене в областта на инжектиране, втрисане, зачервяване на лицето, обриви, сърбеж, урикария, хипотензия, отпадналост, гадене, повръщане, тахикардия, стягане в гърдите, хрипове, мравучкане. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или към протеини на хамстер, анамнеза за тежка алергична реакция.

ТУРОСТОСОГ ALFA – INN (АТС код: B02BD00)

● **NovoEight®** (Novo Nordisk A/S) – лиофилизиран прах от 250, 500, 1000, 1500, 2000 и 3000 IU в стъклени флакони плюс разтворител (физиологичен разтвор) 4 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8° С. Препаратът съдържа рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII. Показан е за i.v. терапия и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия А. ДД зависи от степента на дефицит на FVIII, силата и локализацията на кръвотечението и т.м. на пациента. NovoEight се инжектира *венозно*. Може да предизвика безсъние, главоболие, замаяност, синусова тахикардия, хипертензия, лимфен едем, елевация на чернодробните ензими, артропатия, скованост на скелетните мускули, отпадналост, объркване.

B02BX Други системни хемостатици

ETAMSYLATE – INN (АТС код: B02BX01)

● **Cyclonamine®** (Farmaceutyczna Spoldzielna Pracy Galena) – капсули 500 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Dicynone®** (OM Pharma S.A.) – инжекционен разтвор 250 mg/2 ml в ампули (оп. по 4, 20 и 100 бр.) и таблетки 250 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.). ▲ Етамсилат действа в първата фаза на хемостазата. Той *понижава повишения капилярен пермеабилитет* и увеличава устойчивостта на кръвоносните съдове спрямо вредни влияния. Отсъствието на вазоконстриктивна активност е важно негово предимство при пациенти с нестабилна хемодинамика. Важно предимство е също, че не повишава риска от вътресъдова коагулация.

Показания: Паренхимни кръвоизливи в хирургията, гинекологията, стоматологията; атеросклероза, АХ, ЗД; капилярни кръвоизливи с различна етиология (мено- или метрорагия при липса на органична патология, епистаксис, хематемеза, мелена, хематурия); в неонатологията – за профилактика на интравентрикуларни и перивентрикуларни хеморагии у недоносени деца.

Приложение. С профилактична цел 1–2 h преди хирургичната операция се инжектират 250 до 500 mg i.m. или i.v. етамсилат или той се приема орално в доза 500–750 mg. При възрастни с лечебна цел етамсилат обикновено се назначава по следната схема: начална доза 250–500 mg i.m. (i.v.), след което през 4–6 h се прилагат по 250 mg i.m. или 500 mg p.o. ПД е 500–1000 mg i.m. или 500–2000 mg p.o. В неонатологията етамсилат се инжектира в доза 12,5 mg/kg т.м. мускулно в първите 120 min след раждането, а след това в същата доза през 6 h в продължение на 4 дни. Локално може да се използва, като съдържанието на ампулата се накапе върху тампон или компрес, който се поставя върху кървяща повърхност (напр. в носа при епистаксис или в алвеолата след зъбна екстракция). При необходимост процедурата се повтаря по-късно или се преминава на системно приложение на препарата.

Взаимодействия: При комедикация с НСПВЛ се наблюдава благоприятно повлияване на болката без увеличаване на НЛР. Етамсилатът може да се прилага едновременно с други лекарства, вкл. антикоагуланти. Ако състоянието на пациента изисква декстранова перфузия, етамсилат трябва да се приложи преди това. След отваряне на ампулите етамсилатът трябва да се използва *ex tempore*. Той не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарства!

Нежелани реакции: Главоболие, повдигане, кожни обриви, бронхоспазм; рядко – анафилактичен шок; транзиторна хипотензия при i.v. апликация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към етамсилат или сулфити; бронхиална астма, остра форма на порфирия, бременност, кърмене.

B03 АНТИАНЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА

B03A Препарати на желязото

☞ **Желязото** влиза в състава на хемоглобина, миоглобина, феритина, а също в цитохромите, сукциндехидрогеназата, каталазата и други ензими. *Общото му количество* в човешкия организъм е около 4 g. От него 70% се съдържа в хемоглобина. Средната *денонощна загуба на желязо* при мъже е около 0,6 mg, а при жени в репродуктивна възраст – 1,3 mg. *Желязото стимулира еритропоезата в костния мозък и регулира съдържанието на хемоглобин в еритроцитите.* **Желязната недостатъчност** (сидерофилия) може да се прояви в три стадия: първи – *обедняване на железните депа*; втори – *развитие на желязодефицитна анемия* (хипохромна анемия) и трети – *допълнително включване на макроцитна анемия*. При втория и третия стадий е необходима терапия с препарати на желязото.

☞ **Ферокинетиката** обхваща непрекъснатия кръговрат на желязото от разпадналите се еритроцити и повторното му включване в състава на хемоглобина. Тя има коефициент на използваемост около 70%. В алкалното съдържимо на дванадесетопръстника тривалентното желязо има ниска степен на резорбция. В епителните клетки на дуоденума желязото се свързва с апоферитина в комплекс, наречен феритин, който се натрупва там и забавя резорбцията (мукозен блок). При анемия съдържанието на феритин е намалено, а резорбцията на желязото е засилената, включително и през други сегменти на тънкото черво. В кръвта фероидните (Fe^{2+}) се превръщат във ферийони (Fe^{3+}) и под форма на комплекса феритрансферин се пренасят в червения костен мозък, черния дроб и слезката.

B03AA Препарати на двувалентното желязо за орално приложение

☞ **Парентералната курсова доза** (ПКД), необходима за компенсиране на желязна недостатъчност, може да се определи *ориентировъчно* по формулата:

$$\text{ПКД (mg)} = \text{Hb дефицит (g/dl)} \times \text{т. м. (kg)} \times 0,65 \text{ (dl/kg)} \times 3,4 \text{ (mg/g)}$$

➤ Тази формула се основава на факта, че нормалният кръвен обем е 65 ml/kg, респ. 0,65 dl/kg, а количеството желязо в 1 g хемоглобин е 3,4 mg. Освен това тя отчита и т.м. За пациент с т.м. 70 kg и хемоглобинов дефицит 5 g/dl ПКД желязо, изчислена по формулата, е 773,5 mg. При орална терапия курсовата доза се утвърдява, тъй като едва около 30% от приетото желязо се резорбира в червата. Посочената формула обаче не включва желязото, необходимо за възстановяване на депата. Лечението с желязни препарати продължава 30 дни след нормализиране стойностите на хемоглобина, за да се възстановят желязните депа.

➤ **Плодовите сокове** стимулират чревната резорбция на желязо, а *храни*, богати на карбонати, оксалати и фитин, а също хлябът, яйцата и млечните продукти потискат тази резорбция. Съдържащите карбонати и магнезиеви соли антиацитиди също потискат чревната резорбция на желязо. Серумните нива на желязо и тетрациклини намаляват значително при едновременното им орално приемане във връзка с образуване в чревния лумен на трудно резорбиращи се комплекси. За да се намалят до минимум тези нежелани взаимодействия, интервалът между прилагането на желязни препарати и приемането на посочените по-горе храни и лекарства не трябва да е по-кратък от 3 h.

FERROUS SULFATE – INN (ATC код: B03AA07)

● **Ferro-Gradumet®** (Teofarma s.r.l.-via Fiil Cervi) – таблетки 325 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). В 1 таблетка има 105 mg Fe²⁺. ● **Tardyferon®** (Pierre Fabre Medicament) – таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ▼ Ferro-Gradumet има *дело-ефект*, защото съдържа *поръзен носител*, който освобождава постепенно желязните йони. С това е свързан и намаленият дразнещ ефект върху стомашната лигавица. Освобождаването на желязото от таблетките Tardyferon® продължава около 7 h, което увеличава резорбцията му. Това се дължи на включването в лекарствената форма на *мукопротеин* (изолиран от чревната лигавица на овце), който свързва сулфатни съединения.

Показания: Желязодефицитна анемия.

Рискова категория за бременност: A.

Показания: Феропривни анемии, вкл. по време на бременност и кърмене.

Приложение: При възрастни Ferro-Gradumet се приемат от 30 до 105 mg 2–3 пъти на ден в продължение на 30–60 дни. При по-леки желязодефицитни анемии феросульфатът се приема по 1 таблетка на ден 1 h преди хранене. Таблетките се поглъщат с малко вода цели, без да се дъвчат. При хемоглобин под 5 mmol/l се приема по 1 таблетка 3 пъти на ден преди хранене в продължение на 3 седмици. След това лечението продължава с 1 таблетка дневно сутрин преди закуска. След нормализиране на стойностите на хемоглобина, за да се попълнят желязните депа на организма, е нужно в продължение на 1–3 мес. да се приема по 1 таблетка феросулфат ежедневно.

Взаимодействия: Комедикацията с тетрациклини, антиацитиди, пенициламин, леводопа или йонобменни смоли (холестирамин*, колестипол*) намалява резорбцията на желязо. *Плодовите сокове* стимулират чревната резорбция на желязо, а *храни*, богати на карбонати, оксалати и фитин, както и хлябът, яйцата и млечните продукти потискат тази резорбция. Съдържащите карбонати и магнезиеви соли антиацитиди също потискат чревната резорбция на желязото.

Нежелани реакции: СЧ дискомфорт – диария, запек, тежест в горната част на корема, хиперацититет, гадене, повръщане, потъмняване на фекалиите; много рядко – обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към фолиева киселина; хемолитична и апластична анемия, таласемия, пернициозна анемия, сидероахрестична анемия; анемия след отравяне с олово; хемосидероза.

TOT'HEMA® (ATC код: B03AE00) (Lab. Innotech Int) – перорален разтвор в ампули по 10 ml (оп. 20 бр.), съдържащи под форма на глюконат 50 mg Fe²⁺, 1.33 mg манган и 0.70 mg мед. ▲ Манганът и медта участват като коензими в различни ензимни системи, регулиращи обмяната на веществата, а желязото има еритропоетичен ефект.

Показания: Желязодефицитни анемии, вкл. по време на бременност и лактация.

Приложение: Разтворът в ампулите се приема орално, като предварително се разрежда с подсладена вода или плодов сок. На *възрастни* с лечебна цел се назначават 2–4 ампули дневно. За профилактика на желязодефицитна анемия Tot'Hema се предписва след четвъртия гестационен месец по една ампула дневно. ДД за *бебета и по-големи деца* – от 5 до 10 mg/kg желязо дневно.

Нежелани реакции и противопоказания: вж. Ferrous sulfate по-горе.

B03AB Препарати на тривалентното желязо за орално приложение

FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX – INN (ATC код: B03AB05)

● **Maltofer®** (Vifor France SA) – сироп 1% 150 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml от разтвора (= 20 κ) има 10 mg Fe³⁺ под форма на желязен (III)-хидроксид полималтозен комплекс. ▼ Ферийоните се резорбират в присъствие на свободна солна киселина в по-слаба степен от феройоните в горния отдел на СЧТ. Елиминират се главно с фекалиите. Под форма на органично комплексно съединение ферийоните имат добра поносимост дори от малки деца.

Показания: Желязодефицитна анемия, увеличени денонощни нужди от желязо по време на бременност и кърмене; недоносени деца, кърмачета, малки деца.

Приложение: Обикновено препаратът Maltofer се приема в продължение на 3 до 5 мес. Терапията трябва да продължи още около 30 дни след нормализиране на стойностите на хемоглобина, за да се възстановят желязните депа (табл. B6).

Таблица В6. Денонощни дози Малтофер

Възраст	Манифестен железен дефицит	Латентен железен дефицит
Бebета (1–12 мес.)	2,5–5 ml (25–50 mg желязо)	–
Деца от 1 до 12 г.)	5–10 ml (50–100 mg желязо)	2,5–5 ml (25–50 mg желязо)
Деца > 12 г., възрастни и майки-кърмачки	10–30 ml (100–300 mg желязо)	5–10 ml (5–100 mg желязо)
Бременни жени	20–30 ml (200–300 mg желязо)	10 ml (100 mg желязо)

Обикновено препаратът Maltofer се приема в продължение на 1–3 мес. Терапията трябва да продължи още около 30 дни след нормализиране на стойностите на хемоглобина, за да се възстановят железните депа. Капките Maltofer могат да се приемат по време на хранене. Те могат да бъдат добавени към храната на бебето, както и към плодови и зеленчукови сокове. Слабото оцветяване тип “карамел” не повлиява вкуса и ефикасността на Maltofer. Сиропът се предписва на по-големите деца (5 ml сироп съдържат 50 mg и отговарят на 20 k от 5% перорален разтвор).

Нежелани реакции: Слабо изразен СЧ дискомфорт, тъмно оцветяване на зъбите и венците; рядко – алергични прояви. **Противопоказания:** Хемосидероза, комедикация с пенициламин, антиациди или тетрациклини.

FERRIC MALTOL – INN (АТС код: B03AB10)

● **Feracru®** (Iron Therapeutics Ltd) – капсули, съдържащи 30 mg Fe^{3+} (оп. 56 бр.).

Показания: Желязодефицитна анемия при възрастни с възпалително заболяване на червата.

Приложение: Препоръчаната орална доза е 30 mg два пъти на ден на гладно.

Нежелани реакции: Болки в корема, флатулентия, запек, повръщане, скованост на ставите, болка в крайниците, акне, еритем, елевация на алкалната фосфатаза и TSH. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта; хемохроматоза; пациенти, подложени на регулярни хемотрансфузии.

FERRIC PROTEINSUCCINATE (АТС код: B03AB09)

● **Legofer®** („Алкалоид“ ЕООД) – перорален разтвор 150 ml, съдържащ *ферипротейнсукцинилат* 800 mg/15 ml, еквивалентни на 40 mg тривалентно желязо (Fe^{3+}) в стъклен флакон с градуиран в милилитри пластмасов дозатор (оп. 1 бр.). Препаратът съдържа протеинсукцинилат комплекс 8 g за 150 ml разтвор (еквивалент на 400 mg Fe^{3+}). *Протеинсукцинилатният комплекс* предпазва желязото от действието на стомашния сок и освен това предотвратява дразненето на стомашната лигавица.

Показания: Сидеропенични анемии.

Приложение. На *възрастни* се назначава в доза 1 mg/kg/24 h, разделени в 2 орални приема преди хранене. ДД > 100 mg желязо не са ефективни, но могат по-често да предизвикат НЛР. При 70-килограмов пациент обикновено ДД е 15 до 30 ml (= 40 до 80 mg Fe^{3+}). При деца с т.м. < 20 kg Legofer се приема в ДД 4 mg/kg (= 1.5 ml/kg), разделена в два равни приема преди хранене; при деца с т.м. > 20 kg ДД е 3 mg/kg, разделена в 2 ЕД. Обикновено лечението продължава 3–5 мес., респ. до нормализиране нивото на хемоглобина. При латентен железен дефицит терапията продължава около 2 мес.

Нежеланите реакции при лечение с Legofer са значително по-леки и по-редки в сравнение с феропрепаратите. Понякога се наблюдават: епигастралгия, повръщане, констипация или диария. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Legofer, хемосидероза, хемохроматоза, апластична или хемолитична анемия, панкреатит, чернодробна цироза.

B03AC Препарати на тривалентното желязо за парентерално приложение

COSMOFER® (АТС код: B03AC06) (Pharmacosmosos A/S) – инжекционен/инфузионен разтвор по 100 mg Fe^{3+} /2 ml и 250 mg/5 ml в ампули (оп. по 2 бр.).

Показания: За лечение на железен дефицит при доказана непоносимост към феропрепарати и при клинична необходимост от бързо доставяне на желязо за депата. Диагнозата следва да се основава на изследване на серумния феритин и желязо, сатурация на трансферин и хипохромни еритроцити. На деца CosmoFer не се прилага.

Приложение: (1) Терапията започва с *тест-доза*: Венозно се инжектират 50 mg CosmoFer (респ. 0,5 ml 5%) и ако в първите 60 min не се наблюдават НЛР, се въвежда останалата част от дозата. Анафилактичните реакции от CosmoFer се проявяват обикновено още в първите няколко минути. Ако дори най-слаби признаци в това отношение се проявят, въвеждането на продукта се прекратява незабавно. Затова пациентът трябва да бъде под непрекъснато наблюдение при осигурен венозен достъп, а лекарят трябва да разполага с необходимите лекарства за реанимация и обучен медицински персонал, който да оценява и реанимира случаите на анафилаксия. (2) CosmoFer може да се приложи струйно венозно или като капкова венозна инфузия (предпочита се). Терапията започва с доза от 100 до 200 mg (= 2 до 3 ml 5%) два до три пъти седмично в зависимост от хемоглобиновия дефицит. Ако клиничните нужди изискват бързо постъпване на желязо в депата, CosmoFer може да се приложи венозно под форма на инфузия на общата заместваща доза, съответстваща на 20 mg/kg т.м. (3) Приложение на последващи дози: а) *Венозна капкова инфузия*. CosmoFer се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. ЕД от 100 до 200 mg се разрежда до инфузионен обем от 100 ml. Във всички случаи първите 25 mg желязо се въвеждат бавно в продължение на повече от 15 min. Ако няма НЛР, останалата част от разтвора се инфузира в продължение поне на 30 min. б) CosmoFer може да се инжектира *бавно венозно* със скорост 0,2 ml/min (за предпочитане разреден до 20 или 20 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза). При всеки отделен случай първите 25 mg желязо се въвеждат бавно в продължение на 2 min и ако до 15 min няма НЛР, се инжектират останалата

част от дозата. (4) CosmoFer може да се инжектира *мускулно* след тест доза преди първата инжекция. Необходимото общо количество CosmoFer (респ. ПКД) се определя от таблица, дадена от производителя. То се прилага като серия от неразредени инжекции в ЕД до 100 mg/2 ml. Ако пациентът е умерено активен, инжекциите се правят ежедневно при последователна смяна на седалищните области. При слабо активни пациенти и такива на легло, мускулните инжектирания се правят 1 или 2 пъти седмично.

Нежелани реакции: При 5% от случаите са възможни главно дозо-зависими НЛР. Най-чести са анафилактичните реакции – сърбеж, кожни обриви, гадене, втрисване. Острите тежки анафилактични реакции са много редки и се проявяват в първите няколко минути от апликацията. Характеризират се със затруднено дишане и/или СС колапс. Забавените реакции се проявяват с артралгия и фебрилитет. Те се проявяват в първите 4 дни след апликацията. Наблюдавани са локални компликации след i.m. инжектиране (кожна пигментация, кървене, образуване на стерилни абсцеси, тъканна некроза, болка). **Противопоказания:** вж. Diafer.

DIAFER® (АТС код: B03AC00) (Pharmacosmos A/S) – инжекционни разтвори съответно 50 mg Fe³⁺/1 ml и 100 mg Fe³⁺/2 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.). Представява *фериизомалтозид 1000*.

Показания: Железен дефицит у пациенти с ХБН и болни на хемодиализа.

Приложение: Въвежда се бавно венозно или се влива директно във вената на крайника, свързана с диализатора. Diafer може да се прилага неразреден или разреден с 20 ml физиологичен разтвор. МЕД Diafer е 200 mg, а максималната седмична доза е 1000 mg. Анафилактичните реакции при парентерална апликация на ферипродукти се проявяват най-често в първите няколко минути (пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и вливането да се прекрати незабавно).

Нежелани реакции: вж. CosmoFer. **Противопоказания:** Хемолитична анемия; данни за алергия към фериизомалтозид 1000; анамнеза за бронхиална астма, екзема или други atopични алергии; активно чернодробно заболяване; активна форма на РА. Diafer не се препоръчва при пациенти под 18 г.

FERINJECT® (АТС код: B03AC01) (Viofor France SA) – инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 50 mg Fe³⁺/ml в стъклени флакони по 2 и 10 ml (оп. по 1, 2 и 5 бр.). Съдържа карбоксималтозна сол на желязото.

Показания: За лечение на железен дефицит, ако пероралните препарати са неефективни или не могат да се използват. Показанията за използване на продукта трябва да са потвърдени със съответните клинично-лабораторни изследвания.

Приложение: (1) Кумулативната доза желязо за попълване на депата с Ferinject се определя в зависимост от т.м. и хемоглобиновия дефицит (табл. В7). Тази доза не трябва да се превишава. Кумулативна доза от 500 mg не трябва да се превишава при болни с т.м. под 35 kg. При пациенти със серумен Hb ≥ 14 g/dl трябва да се приложи начална доза от 500 mg и параметрите на желязото следва да се проверят преди повторната апликация. Максимално поносимата ЕД Ferinject не трябва да превишава 1000 mg за един ден и тя не трябва да се прилага повече от един път седмично.

Таблица В7. Определяне на кумулативната доза Ferinject

Hb (g/dl)	Пациенти с т.м. 35 kg до < 75 kg	Пациенти с т.м. ≥ 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

(2) *Интравенозна инжекция.* МЕД Ferinject венозно е 1000 mg желязо (респ. 15 mg/kg) в неразреден разтвор. В дози от 200 до 500 mg той се инжектира със скорост 100 mg/min, а дози от 500 до 1000 mg се въвеждат в продължение на 15 min. (3) *Интравенозна инфузия.* МЕД Ferinject в този случай е 1000 mg желязо (но не повече от 20 mg/kg). За целта изходният разтвор се разрежда с физиологичен разтвор както следва: 100 до 200 mg Ferinject с 50 ml физиологичен разтвор; 200 до 500 mg Ferinject със 100 ml физиологичен разтвор и 500 до 1000 mg Ferinject с 250 ml физиологичен разтвор.

Нежелани реакции: вж. CosmoFer по-горе. **Противопоказания:** Известна свръхчувствителност към Ferinject; несвързана с железен дефицит анемия; данни за нарушено усвояване на желязо; деца под 14 г; подкожна или мускулна апликация.

IDAfer® (АТС код: B03AC00) (Фармалог ЕООД) – инжекционен разтвор 100 mg Fe³⁺/5 ml в ампули (оп. 5 бр.). Представява воден разтвор на *железен захарат*.

Показания: За лечение на железен дефицит при необходимост от бързо желязно заместване; пациенти, непонасящи перорални препарати; активни възпалителни СЧ заболявания. Показанията за приложение на Idafer трябва да са потвърдени посредством съответни лабораторни изследвания (хемоглобин, серумен феритин, серумен желязо).

Приложение: ПКД Idafer се изчислява по определена формула. Обичайната доза за възрастни и ПНВ е от 100 до 200 mg 1 до 3 пъти седмично (в зависимост от серумните хемоглобинови нива). За *венозна капкова инфузия* всеки 100 mg желязо се разреждат със 100 ml физиологичен разтвор и се инфузират за не по-малко от 15 min. При *струйно венозно въвеждане* всеки 100 mg желязо се инжектират поне за 5 min. Клиничният опит с Idafer при деца е ограничен. Препоръчва се дозата да не превишава 3 mg желязо/kg т.м. 1 до 3 пъти седмично (в зависимост от хемоглобиновите нива).

Нежелани реакции: вж. CosmoFer по-горе. **Противопоказания:** Несвързана с железен дефицит анемия, хиперсензитивност към продукта или към други парентерални препарати на желязото.

MONOFER® (АТС код: B03AC06) (Pharmacosmos A/S) – инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 100 mg Fe³⁺/ml в стъклени флакони или ампули по 1, 2, 5 и 10 ml (оп. по 5 и 10 бр.). Съдържа Fe³⁺ под форма на *изомалтозид*.

Показания: Лечение на желязодефицитна анемия, ако пероралните феропрепарати са неефективни или противопоказани и ако има необходимост от бърз доставяне на желязо. Показанията за използване на продукта трябва да са потвърдени със съответните клинично-лабораторни изследвания.

Приложение: Кумулативната доза желязо се изчислява по *формулата на Ганзони*. Продуктът се въвежда под форма на венозен болус (50 mg желязо/min) или под форма на интравенозна инфузия. Необходимо е *внимателно наблюдение* на пациента особено в *първите няколко минути* за разпознаване и своевременно овладяване на евентуални *анафилактични реакции*.

Нежелани реакции: вж. CosmoFer. **Противопоказания:** Хемолитична анемия, хемохроматоза, хемосидероза, свръхчувствителност към Монофер, пациенти с алергии (bronхиална астма, екзема, atopична алергия), ПА в остра фаза, декомпенсирана чернодробна цироза, хепатит.

B03AD Желязо в комбинация с фолиева киселина

FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX & FOLIC ACID (АТС код: B03AD04)

● **Maltofer fol®** (Vifor France SA) – таблетки за дъвчене (оп. 30 бр.), съдържащи по 100 mg тривалентно желязо (Fe³⁺) под формата на феррихидроксиполималтозат и 0,35 mg фолиева киселина. ▲ Тривалентното желязо под форма на полималтозат се усвоява бързо и се включва в синтеза на хемоглобин и миоглобин. Фолиевата киселина подпомага усвояването на желязото, а също – стимулира еритро- и левкопоезата.

Показания: Железен дефицит, придружен с дефицит на фолиева киселина по време на бременност и в периода на лактация.

Приложение. Обичайната ДД Maltofer fol е 1 таблетка. Таблетките се дъвчат, след което се приема малко течност. Лечението трябва да продължи 1 мес. след нормализиране на хемоглобина, броя на еритроцитите и хематокрита, за да се възстановят желязните дела. Прецизното определяне на продължителността на лечението е свързано с отчитане на плазменото съдържание на хемоглобин и т.м. на пациентите.

Взаимодействия: Хранителните съставки (инозитол, оксалати, фосфати, танин), а също така комедикацията с тетрациклини, антиациди или йонообменни смоли намаляват чревната абсорбция желязото поради образуване на слабо разтворими хелатни комплекси.

Нежелани реакции: Много рядко – СЧ смущения (чувство за ситост, тежест в горната част на корема, гадене, констипация/диария), тъмно оцветяване на фекалиите. **Противопоказания:** Пренатоварване на организма с желязо, смущения в неговото усвояване, мегалобластна анемия с недостиг на цианкобаламин). Относително противопоказан са анемиите, съпътстващи инфекциозни или малигненни заболявания (поради това че желязото се намира в нейонизирано състояние).

FERRO-FOLGAMMA NEO® (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 37 mg Fe²⁺ и фолиева киселина 0.8 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). За лечение на анемии, свързани с дефицит на желязо и фолиева киселина се предписва по 1 таблетка 3 пъти на ден, а за профилактика на такива анемии по време на бременност – по 1 таблетка на ден.

FERROLA® (АТС код: B03AD03) (Woerwag Pharma GmbH & Co. KG) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 114 mg феросульфат и 0,8 mg фолиева киселина (оп. по 20, 50 и 100 бр.).

Показания: Лечение на анемии, свързани с дефицит на желязо и фолиева киселина; превенция на такива анемии у бременни.

Приложение: (1) Дозата за възрастни, вкл. ПНВ, а също за деца > 12 г. е 1–2 таблетки 3 пъти дневно. (2) За профилактика на анемии, дължащи се на дефицит на желязо и фолиева киселина по време на бременност ДД е 1 таблетка Ферола, а за лечение на същите анемии – 3 таблетки (разделени в 3 приема). Лечението на желязодефицитите анемии продължава около 3 мес., на причинените от фолиев дефицит – около 4 мес.

Взаимодействия: Калций-, магнезий, цинк и алуминий-съдържащите препарати (лекарства или ХД) и тетрациклините се свързват в хелатни комплекси с желязните йони и понижават значително чревната резорбция на желязо. Подобни свойства притежават млечните храни, зърнените храни, диетичните фибри. Между приема на Ферола и тези храни, ХД или лекарства трябва да има 3-часови интервали. Фолиевата киселина понижават плазмените нива на фенитоина и барбитуратите. Аскорбиновата и лимонената киселина повишават чревната резорбция на феросолите.

Предупреждения и предпазни мерки: Поради риск от развитие на язви по оралната лигавица и промяна в цвета на зъбите, таблетките Ферола не трябва да се дъвчат или задържат в устата, а следва да се поглъщат цели с вода, преди или по време на хранене.

Нежелани реакции: Оцветяване на зъбите, безапетитие, хиперацидитет, оригване, коремна болка, гадене, запек, разязвяване на оралната лигавица, фоточувствителност на кожата, обрив, лихенификация, депресия, нарушения в съня, езофарингеални лезии, бронхоспазъм. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, нежелязодефицитни анемии, монотерапия в случай на пернициозна анемия, политрансфузирани пациенти, хемохроматоза, хемосидероза.

FERROUS FUMARATE & FOLIC ACID (ATC код: B03AD02)

● **Ferretab compositum**[®] (G.L. Pharma GmbH) – капсули с удължено освобождаване, съдържащи по 152.10 mg ферофумарат (= 50 mg Fe²⁺) и 0,50 mg фолиева киселина (оп. 30 бр.). ▼ След орален прием на Ferretab compositum количеството на резорбираното желязо варира между 5 и 35% от приложената доза. Нерезорбираното желязо се отделя с фекалиите. Фолиевата киселина се резорбира в горните отдели на червата. Тя има СПП 64%. Метаболизира се в черния дроб и се отделя предимно с урината. ▲ Двете съставки на Ferretab compositum – двувалентното желязо и фолиевата киселина, взаимно потенцират стимулиращия си ефект върху еритро- и левкопоезата. Ferretab compositum предотвратява усложненията – анемии, аборти, кръвоизливи, преждевременни раждания и нарушения във феталното развитие.

Показания: Ferretab compositum е предназначен за лица над 18 г. Той е подходящ за профилактично приемане, вкл. по време на бременност и кърмене.

Приложение: Предписва се р.о. в ДД 1 капсула. За да бъде ефективен, той трябва да се приема в продължение на 8–12 седмици, респ. докато се достигнат плазмени ниво на желязо от 0,8 до 1 mg/l и хемоглобин 12–16 g/100 ml (за жени).

Взаимодействия: Комедикацията с тетрациклини, антиациди, пенициламин и леводопа или йонобменни смоли (холестирамин*, колестипол*) намалява резорбцията на желязо. *Плодовите сокове* стимулират чревната резорбция на желязо, а *храни*, богати на карбонати, оксалати и фитин, както и хлябът, яйцата и млечните продукти потискат тази резорбция. Съдържащите карбонати и магнезиеви соли антиациди също потискат чревната резорбция на желязото.

Нежелани реакции: Сравнително рядко – чувство на тежест в стомаха, гадене, повръщане, потъмняване на фекалиите, запек; понякога – диария. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към фолиева киселина; хемолитична и апластична анемия, таласемия, пернициозна анемия, сидероахрестична анемия; анемия след отравяне с олово; хемосидероза.

FOLIFER RENANTOS[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 37 mg Fe²⁺ и фолиева киселина 0,8 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). За лечение на анемии, свързани с дефицит на желязо и фолиева киселина се предписва по 1 таблетка 3 пъти на ден, а за профилактика на такива анемии по време на бременност – по 1 таблетка на ден.

B03AE Желязо в други комбинации

FERROUS FUMARATE & ASCORBIC ACID (ATC код: B03AE10)

● **Sorbifer Durules**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи в порьозна матрица 320 mg *железен фумарат*, съответстващ на 100 mg Fe²⁺ (оп. 50 бр.). ▼ При преминаване през СЧТ от порьозната матрица на Sorbifer Durules се освобождават феройони в продължение на 6 h. Поради бавното освобождаване на желязото локално не се създават високи концентрация и се избягва дразненето на стомашната лигавица.

Показания: Феропривна анемия.

Приложение: (1) При възрастни и деца над 12 г. Sorbifer Durules се предписва орално в доза 1 таблетка 2 пъти дневно със около 100 ml вода, най-малко 30 min преди хранене. В случай на поява на НЛР дозата може да бъде намалена на 1 таблетка дневно. (2) През първите 6 мес. от бременността Sorbifer Durules се приема в доза 1 таблетка дневно, а в последното тримесечие и в периода на лактация се препоръчва по 1 таблетка 2 пъти дневно.

Нежелани реакции: Вж. Maltofer по-горе.

FERROUS SULFATE & FOLIC ACID & CYANOCOBALAMIN (ATC код: B03AE01)

● **Ferro-folgamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – капсули, съдържащи 37 mg Fe²⁺, фолиева киселина 5 mg и цианокобаламин 10 mcg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▲ Желязото участва в изграждането на хемоглобина и преноса на кислород. Фолиевата киселина и цианокобаламинът (витамин В₁₂) са свързани с обмяната на веществата. Цианокобаламинът участва в изграждане на нови клетки и съзряването на еритроцитите.

Показания: Дефицит на желязо, фолиева киселина и витамин В₁₂, възникнал в резултат на кръвозагуба; по време на бременност и кърмене, недостатъчно или непълноценно хранене, хроничен алкохолизъм, malabsorption синдром, чести хемодиализи.

Приложение: Препоръчаната *стандартната дозировка* на Ferro-Folgamma е по 1 до 2 капсули 3 пъти дневно. При леко проявена следкървоизливна анемия (мъже Hb от 90 до 110 g/l; жени – от 90 до 100 g/l) Ferro-Folgamma се прилага 3 пъти по 1 капсула дневно в продължение на 3 до 4 седмици. При средно тежка следкървоизливна анемия (Hb от 60 до 90 g/l) препаратът се прилага също 3 пъти по 1 капсула дневно в продължение на 8 до 12 седмици. При тежка следкървоизливна анемия (Hb <60 g/l) Ferro-Folgamma се назначава по 2 капсули 3 пъти на ден, като лечението може да продължи до 16 седмици и в него да се включи допълнителна парентерална терапия с витамин В₁₂. При анацидитет, алкохолизъм, СЧ операции, лактация, менструация, реконвалесценция Ferro-Folgamma се предписва по 1 капсула 3 пъти на ден. По време на бременност Ferro-Folgamma се прилага профилактично в ДД 1 капсула. За лечение на тромбоцитопения и мегалобластоза той се приема 3 пъти на ден в доза 1 до 2, а след кръводаряване – 4 x 1 капсули дневно в продължение на 2 до 4 седмици.

Взаимодействия: При едновременен прием на желязосъдържащи препарати и тетрациклини се образуват нерезорбируеми хелатни комплекси и се потиска чревната резорбция на тетрациклините. Антиацидите, холестирамин* и колестипол* намаляват чревната резорбция на желязо. Чревната резорбция на фолиева киселина намалява при комедикация с някои АЕЛ (фенитоин, фенобарбитал, примидон*, карбамазепин, валпроати), сулфонамиди, хормонални контрацептиви, фолиевы антагонисти (метотрексат, пириметамин*, триметоприм).

НЛР, свързани със съдържанието на желязо: Констипация, гадене, диария; безопасно тъмно оцветяване на фекалиите, положителна бензидинова проба; в отделни случаи – алергични прояви. **НЛР, свързани със съдържанието на фолиева киселина:** Във високи дози фолиевата киселина може да предизвика СЧ смущения, нарушения в съня, раздразнителност, депресия. **НЛР, свързани със съдържанието на витамин В₁₂:** Рядко – акне, екзема, уртикария, анафилактични реакции. При **предозиране на Ferro-Folgamma** и развитие на хеморагичен гастроентерит, вазомоторен колапс и ацидоза се провежда антидотна терапия в болнична обстановка със стомашна промивка (1–3% разтвор на натриев хидрокарбонат), дефероксамин (вж. гл. V03AC) и левулоза (16 mg/kg/h), евентуално – хемодиализа. **Противопоказания:** Хемохроматоза, хронична хемолiza, сидероахрестични анемии, анемии вследствие хронична оловна интоксикация, таласемия; мегалобластна анемия.

B03B Цианокобаламин и фолиева киселина

B03BA Цианокобаламин и аналози

CYANOCOBALAMIN – INN (АТС код: B03BA01)

● **Vitamin B₁₂** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 100, 250, 500 и 1000 mcg в ампули (оп. по 10 и 100 бр.).
▼ Витамин В₁₂ има t_{1/2} 5 дни. Той представлява външният фактор на антипернициозния принцип, който се свързва в комплекс с произведения в стомашната лигавица мукопротеин (вътрешен фактор) и се резорбира в илеума чрез активен транспорт. Този комплекс е необходим за нормалното протичане на процесите на кръвотворене (особено съзряването на еритроцитите), епителизация и регенерация. ▲ Витамин В₁₂ влиза в състава на много коензими, свързани с процесите на трансметилиране и преноса на водородни катйони, респ. в синтеза на холин, метионин, креатинин, нуклеинови киселини. Той действа благоприятно върху черния дроб и нервната система (повлиява образуването на миелин и ДНК). Активира системата на кръвосъсирване.

При **дефицит на цианокобаламин** намалява активността на ензима хидроксиметил-тетрахидрофолат дехидрогеназа, което води до вторичен недоимък на фолиева киселина и развитие на мегалобластна анемия. Освен поради намален внос с храната хиповитаминоза В₁₂ може да се развие още след резекция на стомаха и илеума, при дисбактериоза (предизвикана от широкоспектърни АБС), паразитоза (свързана най-често с *Diphyllobothrium latum*), различни форми на malabsorption синдром (цъолиакция, идиопатична стеаторея), продължителна терапия с котримоксазол. При лечение с фенобарбитал, примидон* и фенитоин могат да се наблюдават неврологични нарушения, поради недостиг на витамин В₁₂ и фолиева киселина.

Показания: Пернициозна (мегалобластна) анемия; постхеморагични и желязодефицитни анемии, апластични анемии у деца; алиментарни анемии; анемии, предизвикани от хлорамфеникол, аминофеназон*, зидовудин; в комплексната терапия на лъчевата болест, постинфекционните дистрофии у новородени и недоносени деца (в комбинация с фолиева киселина), хепатит, цирроза на черния дроб, полиневрити, радикулити, невралгия на n. trigeminus, диабетична невропатия, мигрена, delirium tremens, tic douloureux, MC, енцефаломиелит, фуникуларна миелоза, полиомиелит, болест на Даун; в дерматологията при херпетичен дерматит, псориазис, невродермит, фотодерматит.

Рискова категория за бременност: А; С при предозиране.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) При пернициозна и други макроцитни анемии (без съпътстваща неврологична симптоматика) на възрастни и деца цианокобаламин се инжектира мускулно в доза от 250 до 1000 mcg/48 h в продължение на 7 до 14 дни. След това се продължава с 250 mcg/7 дни до нормализиране на ПКК. ПД е 1000 mcg/30 дни. (2) При пернициозна и други макроцитни анемии със съпътстваща неврологична симптоматика на възрастни и деца цианокобаламин се инжектира мускулно в доза 1000 mcg/48 h до благоприятно повлияване на кръвната картина и лабораторните показатели. (3) За профилактика на витамин В₁₂-дефицитна анемия, дължаща се на гастектомия или малабсорбционен синдром, цианокобаламин се прилага мускулно в доза от 250 до 1000 mcg/30 дни. (4) При заболявания на ЦНС той се инжектира мускулно в ДД 250–500 mcg до подобряване на състоянието, след което се преминава на по-ниска ПД – 100 mcg/24 h. Лечението продължава 2 седмици. При *травматични увреждания на периферните нерви* витамин В₁₂ се инжектира i.m. в ДД 200–400 mcg в продължение на 40–45 дни. (5) При *хепатит и чернодробна цирроза* – по 100 mcg i.m. през ден, в продължение на 30–40 дни. (6) При *лъчева болест, диабетична невропатия или шпру* – по 50–100 mcg i.m. ежедневно в продължение на 20 до 30 дни. (7) При *tic douloureux* терапевтичен ефект може да се получи от много високи ДД витамин В₁₂ (1 mg i.m.) (8) При *дистрофии в ранната детска възраст, болест на Даун и детски церебрален паралич* цианокобаламин се прилага по 15–20 mcg през ден.

Нежелани реакции: Алергични прояви, нервна възбуда, тахикардия. **Противопоказания:** Остра тромбоемболия, еритремия, наследствена атрофия на n. opticus, повишена чувствителност към цианокобаламин и кобалт.

B03BB Фолиева киселина и деривати

FOLIC ACID – INN (АТС код: B03BB01)

● **Folic acid ESP Pharma®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 5 mg (оп. по 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Folic acid Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 5 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Neopholic®** (Neopharm) – таблетки 0,4 mg (оп. 90 бр.). ▲ Фолиевата киселина (**Vitamin B₉**) е изградена от ПАБК, птеридин и глутаминова киселина. Нейната *активна форма* – *тетрахидрофолиева (фолинова) киселина*, участва като **коензим (CoF)** в пренасянето на т. нар. С₁-тела – СНО–, СН₂ОН и други едновъглеродни радикали, които са необходими за синтез на аминокиселини, пуринови и пиримидинови бази, изграждащи нуклеиновите киселини. Фолиевата киселина улеснява синтеза на холин и метионин. Стимулира

еритропоезата. **ФДН** (по FDA) за мъже са от 0,15 до 0,20 mg, а за жени – от 0,15 до 0,18 mg. ФДН по време на бременност и кърмене са 0,4 mg. При **дефицит на фолиева киселина** се развива шпру, malabsorbtion синдром (напр. след резекция на тънко черво или при бременност); след терапия с орални контрацептиви, някои антиинфекциозни лекарства (сулфонамиди, триметоприм, ко-тримоксазол, нитрофурантоин*); терапия с нейните антагонисти (метотрексат) или с лекарства, потискащи чревната ѝ резорбция (фенитоин, примидон*, барбитурати, етанол).

Показания: Мегалобластни и макроцитни анемии, дължащи се на фолиев дефицит; профилактично по време на бременност за предотвратяване на дефекти на невроналната тръба и коремната стена.

Рискова категория за бременност: А; С – при предозиране.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: При **макроцитни анемии** (пернициозна и др.), фолиевата киселина се прилага орално, като често се комбинира с витамин В₁₂. За деца над > 4 г. и възрастни ДД е 0,4 mg, за деца < 4 г. ДД е до 0,3 mg. При **malabsorbtion синдром и дефицит на ензима деконоюгаза на фолиевата киселина**, намиращ се в клетките на чревната лигавица, тя се предписва в големи ДД (5 mg). Препоръчва се приемането на фолиева киселина в ДД 0,4–0,8 mg да започне поне 1 мес. преди забременяването и да продължи до края на третия гестационен мес.

Противопоказания: Левкемия с изключение на случаите, при които е необходимо лечение на недостига на фолиева киселина, предизвикан от използване на нейните антагонисти.

B03X Други антианемични лекарства

B03XA Други антианемични препарати

DARBEOETIN ALFA – INN (АТС код: B03XA02)

● **Aranesp® 10** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 10 mcg/0,4 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 15** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 15 mcg/0,375 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 20** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 20 mcg/0,5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 30** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 30 mcg/0,3 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 40** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 40 mcg/0,4 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 50** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 50 mcg/0,5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 60** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 60 mcg/0,3 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 80** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 80 mcg/0,4 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 100** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 100 mcg/0,5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 150** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 150 mcg/0,3 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 300** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 300 mcg/0,6 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (SureClick) с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Aranesp® 500** (Amgen Europe B.V.) – разтвор за инжектиране 500 mcg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки с игли от неръждаема стомана размер 27 (оп. по 1 и 4 бр.). *Darbepoetin alfa* е Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, като не трябва да замръзва. След изваждане от хладилника в неразпечатан вид запазва годността си за употреба в продължение на не повече от 7 дни, ако се съхранява при температура до 25 °C. ▼ При пациенти с ХБН *Darbepoetin alfa*, приложен i.v., има $t_{1/2\beta}$ 21 h, Vd при Css е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg), системен клирънс 1,9 ml/h/kg. Подкожната бионаличност на препарата е 37%. При подкожно инжектиране в дози от 0,6 до 2,1 mcg/kg/30 дни биологичният (елиминационният) му полуживот е 73 h. И при двата начина на приложение на *Darbepoetin alfa* е наблюдавана незначителна кумулация. При подкожно инжектиране в доза 6,75 mcg/kg/21 дни при онкоболни с анемия препаратът има $t_{1/2\beta}$ 74 h. *Darbepoetin alfa* се отличава с *повишено въглехидратно съдържание в сравнение с r-HuEPO*. Затова плазмените концентрации на *Darbepoetin alfa* се задържа над границата, необходима за стимулиране на еритропезата по-продължително време в сравнение с еквимоларна доза r-HuEPO. Това позволява препаратът да се прилага по-рядко за постигане на същия биологичен ефект. ▲ *Darbepoetin alfa* се произвежда по генна технология от яйцеклетките на китайски хамстер (CHO-K1). Той има близка на човешкия еритропоетин структура и подобно на него стимулира еритропезата като активира еритропоетиновите рецептори, локализирани в прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Продукцията на еритропоетин се осъществява и регулира главно от бъбреците в отговор на промени в тъкнината оксигенация. Продукцията на ендогенен еритропоетин при пациенти с ХБН е силно намалена, което води до развитие на анемия.

Показания: Лечение на анемия, свързана с ХБН, при деца над 11 г. и възрастни; лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни малигненни неоплазми, подложени на миелосупресивна химиотерапия.

Приложение при анемия, свързана с ХБН. *Aranesp* се прилага *подкожно или венозно* без да се смесва или прилага инфузионно с други лекарства. Подкожният начин за инжектиране е подходящ за пациенти, които не са подложени на хемодиализа. *Терапията цели да се постигнат оптимални плазмени концентрации на хемоглобин (над 11 g/dl, resp. 6,8 mmol/l).* Оптималните хемоглобинови нива трябва да бъдат индивидуално определени за всеки пациент. Повишаването на плазмените нива на хемоглобин с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в продължение на 4 седмици, както и хемоглобинови нива над 14 g/dl (8,7 mmol/l), трябва да се избягва. Терапията с *Aranesp* се разделя на две фази –

коригираща и поддържаща фаза. (1) *Коригираща фаза*. Началната доза при подкожно или венозно приложение е 0,45 mcg/kg т.м. под форма на еднократна инжекция 1 път седмично. Aranesp може да се приложи алтернативно на пациенти, които не са на хемодиализа, в начална доза 0,75 mcg/kg като еднократна подкожна инжекция през интервали от 2 седмици. При неадекватно увеличаване на хемоглобина (с по-малко от 1 g/dl, респ. 0,6 mmol/l) за 4 седмици дозата се повишава с около 25%. Дозировката на препарата не трябва да се променя по-често от 1 път на 4 седмици. Ако плазмените нива на хемоглобин се повишат с повече от 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) за 4 седмици, дозата се намалява с 25 до 50% в зависимост от степента на увеличение на хемоглобина. Ако хемоглобинът надхвърли 14 g/dl (8,7 mmol/l), лечението с Aranesp се спира временно, докато плазмените нива на хемоглобин се понижат до 13 g/dl (8,1 mmol/l); след това отново се започва терапия с препарата с доза около 25% по-ниска от първоначалната. Нивата на хемоглобин трябва да се измерват на всеки 7–14 дни, докато се стабилизират. (2) *Поддържаща фаза*. През тази фаза Aranesp може да се прилага като еднократна инжекция 1 път седмично или 1 път на 2 седмици. Като алтернатива при пациенти, които не са на хемодиализа, след постигане на оптимална плазмена концентрация на хемоглобин с доза, прилагана 1 път на 2 седмици, Aranesp може да се прилага подкожно 1 път през 30 дни с начална доза, равна на два пъти предходната доза, която е била инжектирана 1 път/2 седмици. След това дозата трябва да се титрува, колкото е нужно за поддържане на оптимална плазмена концентрация на хемоглобин (над 11 g/dl, респ. 6,8 mmol/l), която трябва да бъде установена за всеки отделен пациент. Ако се наложи регулиране на дозата, за да се поддържа оптималното хемоглобиново ниво, се препоръчва корекция с около 25% на дозата. Ако хемоглобинът се повиши над 14 g/dl (8,7 mmol/l), лечението с Aranesp трябва да се преустанови, докато концентрацията му се понижи под 13 g/dl (8,1 mmol/l); след това лечението започва с доза около 25% по-ниска от предходната. След всяка дозова корекция плазмените концентрации на хемоглобин трябва да бъдат изследвани веднъж на 7–14 дни. Промени в дозата Aranesp по време на поддържащата фаза не трябва да се правят по-често от 1 път на 14 дни.

Приложение при анемия при онкоболни. При плазмени нива на хемоглобин ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l) Aranesp трябва да се прилага подкожно в начална доза 6,75 mcg/kg/21 дни. В случай, че след 9 седмици не се получи клиничен ефект, продължаването на лечението може да бъде неефективно. Лечението на симптоматичната анемия с Aranesp може да се проведе и по алтернативна схема, според която препаратът се инжектира в доза 2,25 mcg/kg/7 дни; ако след 4 седмици увеличението на хемоглобин при пациенти, третирани по алтернативната схема, е по-ниско от 1 g/dl (0,6 mmol/l), дозата трябва да се удвои. Ако плазмените концентрации на хемоглобин продължават да са недостатъчни 28 дни след удвояване на дозата, продължаването на терапията е неефективно. По принцип лечението с Aranesp трябва да се прекрати 4 седмици след прекратяване на миелосупресивната химиотерапия. Нивата на хемоглобин не трябва да са по-високи от 13 g/dl (8,1 mmol/l). След като се постигне терапевтичен ефект, дозата Aranesp трябва да се понижи с 25 до 50%, за да се поддържа хемоглобин в оптимални концентрации. При някои пациенти е необходимо да се направи още едно намаляване на дозата, за да се гарантира, че нивото на хемоглобин не е по-високо от 13 g/dl (8,1 mmol/l). Ако плазмените нива на хемоглобин се повишат с повече от 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата се намалява с 25 до 50%.

Взаимодействия. Няма клинични данни, но не се изключват взаимодействия на Aranesp с лекарства с висок потенциал за свързване с еритроцитите (напр. циклоспорин или такролимус). Ако Aranesp се прилага едновременно с циклоспорин или такролимус, следва да се мониторира концентрацията на тези имunosупресори и дозата на Aranesp да се коригира, съобразно с хемоглобиновите нива.

Нежелани реакции при пациенти с ХБН: Хипертензия и тромбоза на съдовата система; болка в мястото на инжектиране; главоболие; в единични случаи – наличие на антиеритропоетинови антитела. **Нежелани реакции при онкоболни:** Болки в мястото на инжектиране, артралгия, периферни отоци, тромбоемболия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към darbepoetin alfa, r-HuEPO или някое от помощните вещества (натриев фосфат, полисорбат), неконтролирана АХ.

EPOETIN ALFA – INN (АТС код: B03XA01)

● **Eprex®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – разтвор за инжектиране по 1000 IU/0,5 ml и 2000 IU/0,5 ml; разтвор за инжектиране по 3000 IU/0,3 ml, 4000 IU/0,4 ml, 5000 IU/0,5 ml, 6000 IU/0,6 ml, 8000 IU/0,8 ml и 10000 IU/1 ml; разтвор за инжектиране 40000 IU/1 ml (оп. по 6 бр.). Продуктът се съхранява на защитено от светлина място, при температура 2–8 °C до непосредственото въвеждане на съответната доза с цел намаляване на съществуващия повишен имуногенен риск. Той не трябва да замръзва или да се разклаща. ▲ При i.v. въвеждане $t_{1/2}$ на еритропоетина у здрави доброволци е 4 h, а у пациенти с БН – 5 h. При s.c. въвеждане $t_{1/2}$ е около 24 h. Епоетин е *човешки рекомбинантен еритропоетин (r-HuEPO)*, получен чрез генноинженерна технология. Той има *гликопротеинова структура* и м.м. 34–37 kDa. При физиологични условия еритропоетин се образува предимно в перитубуларните клетки на проксималните бъбречни каналчета и в малки количества – в черния дроб. ▲ Еритропетин е основният *еритропоетичен растежен фактор*, отговорен за пролиферацията и диференциацията на еритроидните прогениторни клетки. При адекватни запаси от желязо той предизвиква увеличение на хемоглобина, хематокрита, броя на еритроцитите и ретикулоцитите.

Показания: Анемия, свързана с ХБН при възрастни и деца на хемодиализа, перитонеална диализа; анемия у онкоболни с немиелоидни малигнени заболявания (със или без химиотерапия); анемия при HIV пациенти, вкл. лекувани със зидовудин. Епрекс се използва още за скъсяване времето на събиране на автоложна кръв у пациенти с хематокрит 33–38 %, планирани за големи хирургически операции, при които се изисква по-голям обем кръв.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. (1) *При ХБН Епрекс може да се прилага само строго венозно и строго индивидуално.* По време на т. нар. „коригираща фаза“ се прилагат по-високи дози до постигане на нормални стойности на хемоглобина, след което дозировката се намалява по време на „поддържащата фаза“. *При деца и възрастни болни с ХБН* в началото на лечението е необходимо да се изчисли стойността на желязото в кръвта и ако е необходимо, да се добави желязо по

орален път. Необходимо е да се изключат и други причини за развитие на анемия. Обикновено при деца и възрастни пациенти се започва с Ергех в доза 50 UI/kg един до три пъти седмично венозно. Целта е хемоглобинът да се повиши от 10 до 12 g/dl при възрастни и от 9,5 до 11 g/dl – при деца. Ако хемоглобинът по време на тази първа коригираща фаза от лечението не се повиши поне с 1 g/dl/30 дни, дозата на препарата трябва да бъде повишена. След постигане на желаните стойности дозата на Ергех трябва да бъде намалена с 25 UI/kg, за да се предотврати превишаването на нормалните стойности на хемоглобина. При повишаване на концентрацията на хемоглобин над 12 g/dl, терапията се прекратява. (2) *Възрастни пациенти на хемодиализа*: По време на коригиращата фаза Ергех се въвежда i.v. в доза 50 UI/kg три пъти седмично. Ако е необходима корекцията на дозата, тя се извършва с нейното увеличаване с 25 UI/kg три пъти седмично, през интервали най-малко от 4 седмици, докато се постигнат желаните плазмени концентрации на хемоглобин. След това се преминава на поддържаща терапия. Обикновено ПД е между 30 и 100 UI/kg 3 пъти седмично. При пациенти с първоначална тежка анемия (хемоглобин < 6 g/dl) се изискват по-високи поддържащи дози Ергех. (3) *Деца на хемодиализа*: По време на коригиращата фаза Ергех се въвежда i.v. в доза 50 UI/kg 3 пъти седмично. Ако е необходима корекцията на дозата, тя се извършва с нейното увеличаване с 25 UI/kg три пъти седмично, през интервали най-малко от 4 седмици, докато се достигнат желаните таргетни плазмени концентрации на хемоглобин. След това се преминава на поддържаща терапия. Обикновено при деца с т.м. 30 kg са необходими по-високи ПД, отколкото деца над 30 kg и възрастни. След 6-месечно лечение средната ПД за деца с т.м. под 10 kg е 100 UI/kg три пъти седмично; при т.м. от 10 до 30 kg – 75 UI/kg 3 пъти седмично и над 30 kg – 33 UI/kg 3 пъти седмично. (4) *Онкоболни на химиотерапия*: Началната доза за предотвратяване или лечение на анемия е 150 UI/kg 3 пъти седмично. Ако след 4-седмично лечение повишаването на хемоглобина е по-малко от 1 g/dl, дозата трябва да се увеличи на 300 UI/kg за 4 седмици. Ако и след тази доза Ергех хемоглобинът се е повишил с по-малко от 1 g/dl, терапевтичният отговор е незадоволителен и лечението с Ергех се прекратява. (5) *HIV пациенти, лекувани със zidovudine*: Препоръчва се преди лечението да бъде определено нивото на ендогенния еритропоетин, защото е малко вероятно пациенти със серумни нива на еритропоетин по-високи от 500 mU/ml да реагират на лечението. По време на коригиращата фаза Ергех се инжектира венозно в доза 100 UI/kg 3 пъти седмично в продължение на 8 седмици. След постигане на желания отговор дозата трябва да се титрира за поддържане на хематокрита между 30–35%. Железният статус трябва да бъде определян преди и по време на лечението и ако е необходимо следва да се добави желязо. (6) *Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане*: Препоръчителна доза Ергех е 600 UI/kg 2 пъти седмично i.v. Необходимо количество кръв се събира и съхранява за автоложна трансфузия, ако стойностите на хематокрита са $\geq 33\%$, а на хемоглобина ≥ 11 g/dl. На всички пациенти преди започване на лечението трябва да бъде изследван железният статус. Ако съществува железен дефицит, е нужно адекватно добавяне на желязо (поне в ДД 200 mg елементарно желязо p.o.), което да продължи през целия курс на лечение.

Взаимодействия: При комедикация с циклоспорин трябва да се мониторира неговата концентрация.

Нежелани реакции: В началото на лечението – грипоподобни симптоми (световъртеж, сънливост, фебрилитет, главоболие, артралгия, миалгия, обща слабост); дозозависимо повишаване на артериалното налягане или влошаване на съществуваща АХ (най-често у болни с ХБН). При отделни болни, вкл. и с нормално артериално налягане, могат да се развият хипертонични кризи, малигна хипертония с енцефалопатични симптоми (главоболие, обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове. В отделни случаи при терапия с Ергех може да се развие тромбоцитоза, ОМИ, мозъчен инсулт и дълбоки венозни тромбози, но не е установена причинна връзка между лечението с препарата и тези симптоми. Съобщава се за появата на шънтови тромбози у пациенти на хемодиализа, както и за развитие на *еритробластопения*, свързана с подкожно приложение на Ергех при болни с ХБН. Тъкмо по тази причина при ХБН Ергех се въвежда *само строго венозно*. Описват се още кожни прояви обриви, екзема, уртикария, сърбеж, ангиоедем. При подкожно инжектиране са наблюдавани локални реакции в мястото на инжектиране на Ергех. При пациенти с ХБН са описани хиперволемия, хиперфосфатемия, хиперурикемия, хиперкреатинемия и хиперуремия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към гликопротеини, неконтролирана АХ, бременност, кърмене, деца < 2 г.; спортисти.

ЕПОЕТИН BETA – INN (АТС код: B03XA01)

● **NeoRecormon®** (F.Hoffmann-La Roche Ltd) – разтвор за инжектиране в предварително напълнени спринцовки по 1000 UI/0,3 ml, 2000 UI/0,3 ml, 3000 UI/0,3 ml, 4000 UI/0,3 ml, 5000 UI/0,3 ml, 6000 UI/0,3 ml и 10000 UI/0,6 ml (оп. по 6 бр.); лиофилизиран прах за приготвяне на 60000 UI (= 498 mcg) инжекционен разтвор в патрон плюс разтворител (оп. по 1 двукамерен носач за Reco-Pen). Продуктът се съхранява при температура 2–8 °C. За нуждите на амбулаторната практика той може да бъде съхраняван еднократно до 3 дни при стайна температура не по-висока от 25 °C. ▼ Плазменият полуживот на препарата при i.v. въвеждане е 8 h, а при s.c. инжектиране – 21 h. Предполага се, че при подкожно инжектиране намалява бързият чернодробен метаболизъм на епоетин бета и неговият биологичен полуживот се удължава. Разграждането на препарата започва в черния дроб чрез хидролиза на карбохидратната част на молекулата, при което тя губи биологичната си активност. Метаболитните продукти и непромененият NeoRecormon имат слаба бъбречно елиминиране. Епоетин бета не се диализира при хемодиализа, но е възможно елиминирането му чрез плазмофереза и хемосорбция. Подкожното инжектиране осигурява по-добра бионаличност. ▲ NeoRecormon е r-HuEPO, идентичен с човешкия еритропоетин. Той предизвиква избирателно делене и узряване на клетките от еритроидния ред, произлизащи от стволови клетки в костния мозък. В резултат еритроцитната маса се увеличава. При екзогенния внос на епоетин бета се понижават серумните нива на желязо поради ангажиране на железните депа в стимулираната еритропоеза и хемоглобиновия биосинтез. Затова лечението с еритропоетин изисква поддържане и увеличение на железните депа на организма чрез ежедневен прием най-малко на 200 mg елементарно желязо. В процеса на еритропоеза участва и калциевият йон. Често наблюдаваната хипокалцемия при болни с ХБН е причина за т. нар. калциеводефицитно обусловена рефрактерност към еритропоетин. Това налага поддържане на адекватни плазмени концентрации на калций (2,30–2,60 mmol/l) чрез внос на калций с подходящи лекарства.

Показания: Анемичен синдром, свързан с дефицит на ендегенен еритропоетин (пациенти с ХБН в преддиализния стадий или хемодиализирани пациенти); онкоболни, подложени на химиотерапия, радиотерапия и мащабни хирургически интервенции; болни от СПИН; автоложно кръвопреливане.

Приложение: Дозирането на епоетин бета се извършва в зависимост динамиката на обемното съотношение – хематокрит и количеството на хемоглобина, като целта на лечението е постигане на хематокрит от 30 до 35% и хемоглобин от 10 до 12 g/dl. Лечението протича в две фази – фаза на корекцията и поддържаща фаза (вж. табл. В8).

Таблица В8. Примерна схема за приложение на NeoRecormon при ХБН във фаза на корекция

NeoRecormon	Венозно	Подкожно
Начална доза	3 x 40 UI/kg седмично	3 x 20 UI/kg седмично или 7 x 10 UI/kg седмично
При нарастване на хематокрита с < 0,5% за седмица дозата се повишава след четвъртата седмица с:		
	3 x 80 UI/kg седмично	3 x 40 UI/kg седмично или 7 x 20 UI/kg седмично
При нарастване на хематокрита с < 0,5% за седмица дозата се увеличава ежесечно с:		
	20 UI/kg седмично (макс. 3 x 240 UI)	20 UI/kg седмично (макс. 3 x 240 UI или 7 x 100 UI)
При нарастване на хематокрита с повече от 4% за период от 2 седмици дозата се намалява с 20 UI/kg.		

При лечение на други категории пациенти (деца, онкоболни, HIV-носители) се използват дози близки или идентични с дозите на *Epoetin alfa*. Лечението в поддържащата фаза продължава неопределено време и при него се налагат епизодично индивидуални корекции в зависимост от динамиката на клиничната картина и хематологичните показатели. Препоръчва се епоетин бета да се прилага чрез *подкожни инжекции*, при които липсва болка и локална реакция поради рационалната лекарствена форма на продукта NeoRecormon, която не съдържа човешки серумен албумин и има оптимално съотношение на помощни вещества.

НЛР и противопоказанията на *Epoetin beta* са подобни на тези на *Epoetin alfa* (вж. по-горе).

ЕРОЕТИН ТИЕТА – INN (АТС код: B03XA01)

● **Biopoint®** (Teva GmbH) – разтвор за инжектиране в предварително напълнени спринцовки по 1000 IU/0.5 ml (= 8.3 mcg), 2000 IU/1 ml (16.7 mcg) и 30 000 IU.

Показания: Анемия при пациенти с ХБН и немиелоиден рак (подложени на ХТ).

Приложение: (1) Препоръчаната доза при *пациенти с ХБН* е 20 IU/kg т.м. подкожно или 40 IU/kg т.м. венозно 3 пъти седмично. Ако след 4 седмици не се получи достатъчно подобрение, същите дози могат да се повторят или през едномесечен интервал те могат да бъдат повишени с 25% в сравнение с предишните в зависимост от плазмените нива на хемоглобина. След коригиране на хемоглобиновите нива се преминава на ПД, която не трябва да е по-голяма от 700 IU/kg т.м. седмично. (2) При пациенти с немиелоиден рак епоетин тета се инжектира само подкожно. Препоръчаната начална доза е 20000 IU един път седмично (независимо от т.м.). След 4 седмици тази доза може да се повтори, ако плазмените хемоглобинови нива са под 1 g/dl. При необходимост дозата може да се повиши максимум до 60000 IU/седмично след още 4 седмици.

Нежелани реакции с честота от 1 до 10%: тромбоза при пациенти с ХБН, главоболие, хипертензия, кожни обриви, артралгия, грипоподобни симптоми.

В05 КРЪВНИ БИОПРОДУКТИ И ПЕРФУЗИОННИ РАЗТВОРИ

В05А Кръв и кръвозаместващи продукти

В05АА Плазмозаместители и плазмени протеинови фракции

ALBUMIN – INN (АТС код: B05AA01)

● **Albiomin® 20%** (Biotest Pharma GmbH) – инфузионен разтвор по 50 и 100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). В 1000 ml има 200 g протеини, от които поне 95% е човешки албумин с хиперонкотичен ефект. ● **Albumin® 20% – BB** (Бул-Био – НЦЗПБ ЕООД) – инфузионен разтвор по 50 и 100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Albunorm® 20%** (Octapharma Ltd) – инфузионен разтвор по 50 и 100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Albunorm® 5%** (Octapharma Ltd) – инфузионен разтвор в стъклени бутилки по 100 ml (оп. по 1 и 10 бр.), 250 ml (оп. по 1 и 10 бр.) и 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Alburex® 5** (CSL Behring GmbH) – инфузионен разтвор 5% в стъклени флакони по 100, 250 ml и 500 ml (оп. по 1 бр.). В 1000 ml има 50 g протеини, от които 96% е човешки албумин. ● **Alburex® 20** (CSL Behring GmbH) – инфузионен разтвор 20% в стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). В 1000 ml има 200 g протеини, от които 96% е човешки албумин. ● **Human Albumin® 50 g/l** (Baxter AG) – инфузионен разтвор в стъклени флакони по 250 ml (оп. по 1 и 24 бр.) и 500 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Human Albumin® 200 g/l** (Baxter AG) – инфузионен разтвор 20% в стъклени флакони по 50 ml (оп. по 1 и 70 бр.) и 100 ml (оп. по 1 и 56 бр.). ● **Human Albumin Griflos® 20%** (Istituto Griflos S.A.) – инфузионен разтвор в стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Plasbumin® 20%** (Химимпорт Фарма АД) – инфузионен разтвор във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Uman Albumin® 20%** (Kedron S.p.A.) – инфузионен разтвор в стъклени флакони по 50 и 100 ml

(оп. по 1 бр.). ▲ Албумин-съдържащите биопродукти са кръвозаместващи препарати с колоидноосмотично налягане, съответстващо на кръвната плазма. Те повишават артериалното налягане, но не повлияват кръвосъсирването.

Показания: Травматичен шок, остри кръвозагуби, обширни изгаряния (за предотвратяване развитието на белтъчна недостатъчност и ускоряване на оздравителния процес), хипопроотеинемии, в кардиохирургията.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Въвежда се струйно венозно или капково със скорост от 20 до 80 к/мин. ЕД албумин е 250–400 ml, а курсовата доза при тежка кръвозагуба достига до 2000 ml. При хронична хипопроотеинемия албуминът се влива продължително време обикновено през ден, като се контролира белтъчното съдържание на кръвта.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към протеини.

DEXTRAN* – INN (АТС код: B05AA05): инфузионен разтвор 10% 500 ml (оп. 1 бр.). Представява 10% разтвор на високомолекулен декстран (м.м. 55 000±15 000), получен по ферментативен път при участие на микроорганизма *Leuconostoc mesenteroides*. ▲ Декстранът се задържа в кръвта около 6 h. Екскретира се главно с урината. Поради високото си колоидноосмотично налягане (около 2,5 пъти по-високо от това на кръвната плазма) разтворите му поемат значително количество вода (до 20 ml вода/1 g препарат) и извличат течности от тъканите в кръвта.

Показания: Остра кръвозагуба при нараняване, операции, раждане, шок, изгаряне, crush syndrom, перитонит, токсикози.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Въвежда се венозно капково. Първите 20 ml се вливат много бавно за изследване поносимостта на болния (биологична проба). ЕД декстран за възрастни е 500–1500 ml, а за деца – 10 до 20 ml/kg i.v. капково. Декстранът може да се комбинира с електролитни разтвори.

Нежелани реакции: Уртикариални обриви, бронхоспазм, диспнея, втрисане, тахикардия, ускоряване на СУЕ в продължение на три дни, *погрешно определяне на кръвната група* поради псевдоаглутинация на еритроцитите (определянето на кръвната група трябва да става преди декстрановата инфузия!). **Противопоказания:** АХ, белодробна емболия, ОМИ, свръхчувствителност към декстран.

GELATIN AGENTS (АТС код: B05AA06)

● **Gelofusine®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 4% 500 ml (оп. 1 бр.). В 1000 ml съдържа модифицирана (сукцинилирана) течна желатина 40 g, натриев хлорид 7.01 g и натриев хидроксид 1.36 g. Колоидно-осмотичното налягане на разтвора е 453 mm воден стълб, рН 7.4 и осмоларитетът 274 mosm/l. ● **Gelofusine balance®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 4% 500 ml в полиетиленови бутилки Escofac plus или не-PVC пластмасови сакове Escobag (оп. по 1 и 10 бр.). В 1000 ml съдържа модифицирана (сукцинилирана) течна желатина 40 g, натриев хлорид 5.55, натриев ацетат трихидрат 3.27 g, калиев хлорид 0.3 g, калциев хлорид дихидрат 0.15 g и магнезиев хлорид хексахидрат 0.2 g. Разтворът е с рН 7.4 ±0.3 и осмоларитетът 284 mosm/l. ▼ Препаратът има $t_{1/2}$ 9 h и се задържа в ретикуло-ендотелната система 24–48 h. Той се екскретира предимно с урината (75%) и фекалиите (15%). ▲ С вливането на Gelofusine плазменият обем се увеличава. Това на свой ред води до повишаване на венозното и артериалното налягане, ударния обем на сърцето и тъкнната перфузия в периферията. Диурезата се засилва по осмотичен механизъм и се поддържа бъбречната функция при шок. Гелофузинът е изотоничен и изонотичен разтвор и не предизвиква дехидратация. Той не повлиява коагулацията и фибринолизата и не затруднява определянето на кръвната група.

Показания: Хиповолемия, за хемодилуция при данни за повишена коагулация, за профилактика на артериална хипотензия след лумбална анестезия, в кардиохирургията и др.

Приложение. Гелофузин се инфузира венозно, като дозировката му се определя от хемодинамичните показатели, диурезата и хематокритът (който не трябва да се понижава под 30%). За предоперативна профилактика, както и при умерена кръвозагуба i.v. се вливат 500 до 1000 ml в продължение на 3–4 h. За поддържащо лечение на шок и за обемно заместване продуктът се влива в по-големи дози в продължение на 24 h.

Нежелани реакции: Алергични прояви (с честота от 1:6000 до 1:13 000); промени в кръвната захар, СУЕ, относителното тегло на урината, холестерола, *in vitro* несъвместимост на желатина с мастни емусии и някои лекарства. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към желатина, хиперхидратация, СН, белодробен оток.

HETASTARCH – INN (АТС код: B05AA07)

● **Haes-Steril® 6%** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – разтвор за инфузия 6% във флакони по 250 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Haes-Steril® 10%** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – разтвор за инфузия 10% във флакони по 100, 250 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Hemohes® 6%** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за инфузия 6% в полиетиленови бутилки по 500 ml (оп. 1 и 10 бр.). ● **Volulyte® 6%** (Фрезениус Каби България ЕООД) – разтвор за инфузия 6% в стъклени бутилки по 250 и 500 ml (оп. 1 и 10 бр.) и в полиолефинови сакове от 250 и 500 ml (оп. 1 и 20 бр.). ● **Voluven® 6%** (Фрезениус Каби България ЕООД) – 6% разтвор за i.v. инфузия в пластмасови бутилки по 250 и 500 ml с полиолефинов сак (оп. по 10, 15 и 20 бр.). ● **Voluven® 10%** (Фрезениус Каби България ЕООД) – 10% разтвор за i.v. инфузия в пластмасови бутилки по 250 и 500 ml с полиолефинов сак (оп. по 10, 15 и 20 бр.). В 1000 ml разтвор се съдържат 60 g поли-(2-хидроксиетил) скорбяла и 9 g натриев хлорид. Представява **хидроксиетилскорбяла**, произведена от амилопектин с м.м. около 200 kDa и коефициент на заместване 0,5. Поради *близката структура на Hetastarch с гликоген* разтворът се понася добре и рискът от развитие на алергични НЛР е нисък. ▼ Hetastarch се разгражда постепенно от серумната амилаза. За 24 h с урината се излъчва около 47% от приложената доза. ▲ Hetastarch е *колоиден обем* *плазмозаместител*. Той увеличава обема на плазмата и подобрява хемодинамиката, транспорта на кислород и органните функции на пациенти с хиповолемия и

шок. В резултат циркулацията и микроциркулацията се подобряват в продължение на около 4 h. По отношение на колоидните си качества е сравним с 6% разтвор на декстран.

Показания: Хиповолемия и шок (хеморагичен; травматичен, септичен).

Приложение: Hetastarch се прилага под формата на i.v. инфузия. Първите 10–20 ml от разтвора трябва да се вливат много бавно. За профилактика и лечение на хиповолемия и хиповолемичен шок се прилага в ДД 1500 ml/75 kg, но в много от случаите са достатъчни 500–1000 ml. За терапевтична хемодилюция Hetastarch се инфузира i.v. в доза 500 ml два пъти на ден. При обемнозаместителна терапия той се прилага ежедневно в ДД 500 ml в продължение на 7–10 дни. При хеморагичен шок се препоръчва да се влива със скорост до 20 ml разтвор/kg/h или 1500 ml/75 kg/h; при септичен шок и при шок от изгаряне препаратът се влива с по-ниска скорост; при деца под 10 г. максималната скорост на въвеждане е 15 ml разтвор/kg/h.

Нежелани реакции: Повръщане, тахикардия, артериална хипотония, бронхоспазъм, анафилактичен шок, удължаване времето на кръвосъсирване. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към скорбяла, дефицит на фибриноген, олигурия, анурия; бременност.

B05B Разтвори за i.v. приложение, съдържащи електролити, аминокиселини, протеинови хидролизати, въглехидрати и/или мастни емулсии

B05BA Разтвори за парентерално хранене

1. Разтвори, съдържащи аминокиселини

ALANYLGLUTAMINE (вж. гл. B05XB02)

AMINOPLASMAL – INN (АТС код: B05BA01)

● **Aminonutrient Biopharm 10%** („Биофарм Инженеринг“ АД) – разтвор за i.v. инфузия от 500 и 1000 ml в полипропиленов сак Propyflex® Tubular PP (оп. по 1 бр.). ● **Aminoplasma E®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор от 5% и 10% по 500 ml (оп. по 10 бр.). ● **Aminoplasma HEPA®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 10% 500 ml (оп. 10 бр.). ● **Aminoplasma Paed®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 10% в полипропиленови сакове с обем 100 и 200 ml (оп. по 12 бр.). В 100 ml се съдържат 25 g аминокиселини (левцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аргинин, хистидин, глицин, аланин, пролин, аспарагин, ацетилцистеин, глутамат, орнитин, серин, тирозин и др.) и 3,8 g азот.

Показания: Рехидратираща терапия, парентерално хранене и профилактика на хипопротеинемия. Aminoplasma HEPA е показан при чернодробна енцефалопатия.

Приложение: Разтворите аминоклазма се инфузират чрез *перфузионна помпа* през централен венозен катетър. Препоръчаните ДД за *възрастни* с т. м. 70 kg са: *Aminoplasma E 5%* – 40 ml/kg при скорост на вливане 2 ml/kg/h; *Aminoplasma E 10%* – 20 ml/kg при скорост на вливане 1 ml/kg/h; *Aminoplasma HEPA* – 10 ml/kg при скорост на вливане 1 ml/kg/h (= 25 k/min); *Aminoplasma SE-5* – до 30 ml/kg при скорост на вливане до 2 ml/kg/h; *Aminoplasma SE-10* – до 20 ml/kg при скорост на вливане до 1 ml/kg/h.

Aminoplasma Paed е показан като част от парентерално хранене в комбинация с глюкоза, липиди и електролитни разтвори на *новородени, деца в кърмаческа възраст и деца*, при които естественото хранене е невъзможно или противопоказано. Инфузира се венозно. Максималната инфузионна скорост е 100 mg аминокиселини/kg т.м./h (респ. 1 ml/kg/h). ДД за недоносени новородени е 1,5 до 4 g аминокиселини/kg т.м. (респ. 15 до 40 ml/kg 10% разтвор), доносени новородени от 0 до 27 дни ДД е от 1,5 до 3 g аминокиселини/kg т.м. (респ. 15 до 30 ml/kg); деца на възраст от 28 дни до 23 мес. ДД е от 1 до 2,5 g аминокиселини/kg т.м. (респ. 10 до 25 ml/kg); деца на възраст от 2 до 11 г. ДД е от 1 до 2 g аминокиселини/kg т.м. (респ. 10 до 20 ml/kg).

Нежелани реакции: Алергични явления, налагащи прекъсване на терапията. **Противопоказания:** Ацидоза, хиперхидратация, хиперкалиемия, нарушен аминокиселинен метаболизъм. Разтворите на аминоклазма *не трябва да се смесват in vitro* с други лекарства.

AMINOVEN – INN (АТС код: B05BA01)

● **Aminoven® 5%** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – разтвор 5% за i.v. инфузия в стъклени банки по 500 ml (оп. 1 и 10 бр.) и 1000 ml (оп. по 1 и 6 бр.). В 1000 ml 5% разтвор се съдържат: Isoleucinum 2.50 g, Leucinum 3.70 g, Lysini acetat 4.655 g, Methioninum 2.15 g, Phenylalaninum 2.55 g, Threoninum 2.20 g, Tryptophanum 1 g, Valinum 3.10 g, Argininum 6 g, Histidinum 1.50 g, Alaninum 7 g, Glycinum 5.50 g, Prolinum 5.60 g, Serinum 3.25 g, Tyrosinum 0.20 g, Taurinum 0.50 g. Аминокиселинното съдържание на разтвора е 50 g/l, а енергийната стойност 840 kJ/l (= 200 kcal/l), осмоларитет 495 mosm/l и pH 5.5– 6.5. ● **Aminoven® 10%** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – разтвор 10% за i.v. инфузия в стъклени банки по 500 ml (оп. по 1 и 10 бр.). В 1000 ml 10% разтвор се съдържат: Isoleucinum 5 g, Leucinum 7.40 g, Lysini acetat 9.31 g, Methioninum 4.3 g, Phenylalaninum 5.1 g, Threoninum 4.4 g, Tryptophanum 2 g, Valinum 6.20 g, Argininum 12 g, Histidinum 3 g, Alaninum 14 g, Glycinum 11 g, Prolinum 11.2 g, Serinum 6.50 g, Tyrosinum 0.40 g, Taurinum 1 g. Аминокиселинното съдържание на разтвора е 100 g/l, а енергийната стойност 1680 kJ/l (= 400 kcal/l), осмоларитет 990 mosm/l и pH 5.5– 6.5. След отваряне на стъклени банки Aminoven може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C до 24 h.

Показания: Източник на аминокиселини при парентерален хранителен режим и в комбинация с подходящи енергийни добавки. Продуктите Aminoven 5, 10 и 15% са предназначени за възрастни.

Приложение. Лекарствените продукти Aminoven се инфузират продължително венозно през периферна или централна вена. (1) ДД Aminoven 5% е от 16 до 20 ml разтвор/kg (= 0,8 до 1 g аминокиселини/kg), което съответства на 1120 до 1400 ml разтвор за пациент с т.м. 70 kg. Максималната скорост на инфузия е 2 ml разтвор/kg/h, респ. 100 mg аминокиселини/kg/h. МДД е 20 ml Aminoven 5%/kg. (2) ДД Aminoven 10% е от 10 до 20 ml разтвор/kg (= 1 до 2 g аминокиселини/kg), което съответства на 700 до 1400 ml разтвор за пациент с т.м. 70 kg. Максималната скорост на инфузия е 1 ml разтвор/kg/h, респ. 100 mg аминокиселини/kg/h. МДД е 20 ml Aminoven 10%/kg.

Нежелани реакции: Продължителната инфузия през периферните вени може да предизвика флебит и по-рядко – тромбофлебит. Възможни са алергични НЛР. При предозиране се появяват студени тръпки, гадене, повръщане, при много бърза инфузия – хиперхидратация и диселектролитемия. Нужно е периодично мониториране на биохимичните показатели, тъй като специфичен антидот няма. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на Aminoven, нарушения в аминокиселинния метаболизъм, метаболитна ацидоза, БН без възможност за хемодиализа или хемофилтрационна терапия, напреднала ЧН, хиперхидратация, шок, хипоксия, декомпенсирана ХСН.

2. Разтвори, съдържащи есенциални полиненаситени мастни киселини

CLINOLEIC® 20% (АТС код: B05BA02) (Baxter AG, Switzerland) – 20% липидна емулсия за i.v. инфузия в *стъклени бутилки с обем 100 ml (оп. по 10 и 24 бр.), 125 ml (оп. по 10 и 24 бр.), 250 ml (оп. по 10 и 12 бр.), 500 ml (оп. по 10 и 12 бр.) и 1000 ml (оп. 6 бр.)* и в *пластмасови сакове с обем 100 ml (оп. по 10 и 24 бр.), 250 ml (оп. по 10 и 12 бр.), 350 ml (оп. по 10 и 12 бр.), 500 ml (оп. по 10 и 12 бр.) и 1000 ml (оп. 6 бр.)*. Clinoleic 20% е *маслена (липидна) емулсия*, съдържаща 80% пречистено маслинено масло и 20% пречистено соево масло. В 100 ml емулсия се съдържат 20 g липиди (от тях фосфолипиди – 47 mg) и 200 kcal. Осмоларитетът на емулсията е 270 mOsm/l, pH 6–7 и плътността 0,986. ▼ Скоростта на системния клирънс на липидните емулсии зависи от размера на частиците. Малкият размер на частиците предизвиква забавяне на клирънса и подобрява липолизата. Clinoleic 20% има размери на частиците много близки до тези на хиломикроните и поради това неговата скорост на елиминиране е близка на тяхната елиминационна скорост. Комбинацията от *маслинено и соево масло* в Clinoleic 20% осигурява *добро съотношение на мастните киселини*: мононенаситени – 65%, есенциални полиненаситени – 20% и наситени – 15%. В сравнение със соевото масло маслиненото има значително *по-високо съдържание на токоферол*. Подобрено съотношение на токоферол и есенциални мастни киселини води до *намаляване на липидната пероксидация*. Високото енергийно съдържание на Clinoleic 20% осигурява големи количества калории за малък приложен обем.

Показания. Clinoleic 20% е показан като източник на липиди за пациенти на парентерално хранене, ако оралното или ентералното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: Преди употреба трябва да се провери целостта на *стъклената бутилка* и хомогенността на маслената емулсия. Емулсията трябва да бъде използвана *ex tempore* след отваряне на бутилката, т.е. само еднократно. При *едновременно приложение* на Clinoleic 20% с друг инфузионен разтвор (напр. на глюкоза и аминокиселини) изборът на периферен или централен венозен път за вливане трябва да се направи в зависимост от осмоларитета на крайната емулсия (разтвор). Clinoleic 20% съдържа 200 mg липиди/ml. Той се инфузира i.v. Препоръчаната ДД за *възрастни* е 2 g липиди/kg. В първите 30 min препаратът се влива бавно със скорост не по-голяма от 100 mg липиди/min (= 0,5 ml 20% емулсия/min = 10 k/min). След 30 min скоростта може постепенно да се увеличи. Максималната инфузионна скорост е 150 mg липиди/kg/h (= 0,75 ml/kg/h). Стандартната ДД липиди варира от 1 до 2 g/kg (= 5 до 10 ml/kg).

Clinoleic 20% трябва да бъде прилаган под форма на продължителна 24-часова инфузия. Препоръчва се да не се превишава ДД от 3 g липиди/kg т.м. Не трябва също да се превишава скорост на инфузия по-голяма от 150 mg липиди/kg/h. През първата седмица ДД трябва да бъде повишавана постепенно. При *недоносени деца и новородени с ниска т.м.* не се препоръчва инфузията на Clinoleic 20% под 28 гестационна седмица. Clinoleic 20% трябва да бъде прилаган под форма на продължителна 24-часова инфузия. Първоначалната ДД липиди е от 500 до 1000 mg/kg т.м. ДД може да се увеличава с 500 до 1000 mg/kg през интервал от 24 h до достигане на МДД от 2000 mg/kg.

Нежелани реакции: Алергични прояви, свързани със свръхчувствителност към яйчни или соеви протеини. При продължително парентерално хранене с Clinoleic 20% може да се наблюдават някоя от следните НЛР: повишаване плазмените концентрации на алкалната фосфатаза, трансаминазите и билирубина; рядко – хепатомегалия и иктер; умерена тромбоцитопения. При *предозиране* са наблюдавани: фебрилитет, нестабилна хемодинамика, гадене, болков синдром, нарушения в чернодробната функция, хепато- и спленомегалия, хемостазни нарушения, хиперлипидемия, алергични реакции. В случай на предозиране липидната инфузия трябва да се преустанови или ако е наложително след известен интервал от време вливането да продължи с намалена ДД. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към яйчни или соеви протеини, тежка дислипидемия, лактатна ацидоза, некомпенсиран ЗД, тежък сепсис, нарушения в коагулацията, тромбофлебит, ОМИ.

LIPOVENOES (АТС код: B05BA02)

● **Lipovenoes® 10% PRL®** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – емулсия за i.v. инфузия в *стъклени бутилки по 100, 250 и 500 ml (оп. по 10 бр.)*. ● **Lipovenoes® 20% PRL®** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – емулсия за i.v. инфузия в *стъклени бутилки по 100, 250 и 500 ml (оп. по 10 бр.)*. В 1000 ml 10% емулсия има 100 g соево масло, 6 g яйчеви фосфолипиди, 25 g глицерин и калоричност 1000 kcal. В 20% емулсия ingredientите са същите, но в два пъти по-големи количества. Осмоларитетът на емулсиите е 272–273 mosm/l, а pH от 6,5 до 8,5.

Показания: За парентерално хранене с цел осигуряване на енергия и есенциални мастни киселини.

Приложение: При *възрастни* десетпроцентовата емулсия се въвежда *венозно капково* в доза 10 ml/kg/24 h със скорост 10 k/min. След 30 min се достига максималната скорост на вливане от 25 k/min. Двадесетпроцентовата емулсия

се инфузира в началото със скорост 5 k/min, а след 30 мин – 13 k/min. При новородени, кърмачета и деца ДД Липовеноес е от 1 до 2 g мазнини/kg т.м. (респ. от до 20 ml 10% Липовеноес/kg).

Нежелани реакции: Цианоза, повръщане, втрисане, главоболие, диспнея, спиналгии, лумбалгии, болки в костите и гърдите, нарушения в мастната обмяна. Ако серумните нива на триглицеридите се повишат над 3 mmol/l при възрастни и 1,7 mmol/l при деца, инфузията на препарата се прекратява. При *предозиране* на Lipoventoes се наблюдава хепатомегалия (със или без иктер), спленомегалия, промени в коагулационните показатели, повишена склонност към кръвоизливи, анемия, левкопения, тромбоцитопения, чернодробни нарушения. **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, нарушения в мастната обмяна, повишена чувствителност към препарата.

OMEGAVEN® (ATC код: B05BA00) (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – емулсия за i.v. инфузия по 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 10 бр.). Съхранява се при температура под 25 °C. Не трябва да замръзва. Препаратът съдържа полиненаситени есенциални омега-3-мастни киселини (главно ейкозапентанова и докозахексанова киселина). Липидните частици, инфузирани с Omegaven, са близки по размер и по начин на елиминиране с физиологичните хиломикрони.

Показания: Добавка към парентералното хранене.

Приложение: Omegaven се инфузира венозно в ДД 1 (максимум 2) ml/kg т.м. Максималната скорост на инфузия не трябва да превишава 0,5 ml/kg/h (което съответства на 50 mg рибено масло/kg/h). Omegaven трябва да се прилага едновременно с други мастни (липидни) емулсии. Количеството на рибеното масло в състава на Omegaven трябва да представлява 10 до 20% от рибеното масло от препоръчителния общ денонощен прием на липиди, изчислен на база 1 до 2 g/kg т.м. Продължителността на лечение с Omegaven е до 4 седмици. *По време на инфузия на Omegaven или друга мастна емулсия концентрацията на триглицериди в серума не трябва да превишава 3 mmol/l.* Инфузията на Omegaven може да доведе до удължаване времето на кръвене и потискане на тромбоцитната агрегация.

Нежелани реакции: Удължаване времето на кръвене, леко повишаване на т.т., разтрисване и тръпки, прилив на кръв или цианоза, безапетитие, гадене, повръщане, рибен вкус в устата, задух, цефалгия, гръдни болки, спиналгия, болки в костите, приапизъм (много рядко), промени в артериалното налягане, еритем и други алергични прояви. При *предозиране* на Omegaven се наблюдават *симптоми на метаболитно пренатоварване*: хепатомегалия със или без жълтеница, промяна на някои коагулационни показатели (във време на кръвене, време на кръвосъсирване, РТ), спленомегалия, анемия, тромбоцитопения, кръвотечение и склонност към кръвене, патологични чернодробни функционални тестове, треска, хиперлипидемия, главоболие, гастралгия, умора, хипергликемия).

PURIFIED SOYABEAN OIL (ATC код: B05BA02)

● **Intralipid® 10%** (Fresenius Kabi AB) – мастна емулсия 10% за i.v. инфузия във флакони по 100 и 500 ml (оп. по 12 бр.). В 1000 ml 10% *инт랄ипид* има 100 g соево масло, 12 g фосфолипиди от яйчен белтък и 22,5 g глицерол. Енергийната му стойност е 1100 kcal/l. ● **Intralipid® 20%** (Fresenius Kabi AB) – мастна емулсия 20% за i.v. инфузия във флакони по 100 и 500 ml (оп. по 12 бр.). В 1000 ml 20% *инт랄ипид* има 200 g соево масло, 12 g фосфолипиди от яйчен белтък и 22,5 g глицерол. Енергийната му стойност е 2000 kcal/l. ● **Intralipid® 30%** (Fresenius Kabi AB) – мастна емулсия 20% за i.v. инфузия във флакони по 250 ml (оп. 10 бр.), 333 ml (оп. 12 бр.) и 500 ml (оп. 12 бр.). Енергийната му стойност е 3000 kcal/l. Препаратите се *съхраняват* при температура под 25 °C на защитено от светлина място. Не трябва да се замръзват.

Показания: Парентерално хранене при дефицит на есенциални мастни киселини.

Приложение: Водно-маслената емулсия Инт랄ипид се инфузира венозно. Скоростта на инфузията на 10 и 20% продукт не трябва да превишава 500 ml/5 h. Той е *in vitro* съвместим с разтвори на въглехидрати, аминокиселини, електролити и микроелементи.

Нежелани реакции: Повръщане, повдигане, хиперпирексия; промени в серумните нива на билирубина, хемоглобина и лактатдехидрогеназата. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към соев или яйчен протеин; тежка хиперлипидемия, тежка ЧН; хемофагоцитарен синдром; тежки коагулационни нарушения; шок; остър белодробен оток, хиперхидратация, декомпенсирана СН, кърмене.

PURIFIED STRUCTURED TRIGLYCERIDE (ATC код: B05BA00)

● **Structolipid® 20%** (Fresenius Kabi AB) – мастна емулсия 20% за i.v. инфузия във флакони по 250 и 500 ml в инфузионни сакове (оп. съответно по 10 и 12 бр.). *Съхранява се* при температура под 25 °C на защитено от светлина място. Не трябва да се замръзва. Емулсията е с осмоларитет 350 mOsmol/l, pH ≈ 8 и енергийна стойност 8,2 MJ/l (= 1960 kcal/l). ▲ Structolipid е мастна емулсия с големина на частиците и с биологични качества, подобни на тези на естествените хиломикрони. За разлика от хиломикроните, Structolipid не съдържа холестеролови естери и аполипопротеини. Друга съществен разлика в сравнение с хиломикроните е, че Structolipid представлява смес от средно- и дълговерижни мастни киселини в една и съща глицеролова молекула. Препаратът осигурява едновременно есенциални мастни киселини (каквито са дълговерижните) и енергиен субстрат под форма средно- и дълговерижни мастни киселини. За да се предотврати недостигът на мастни киселини, най-малко 20% от непротеиновата енергия трябва да бъде осигурена под форма на мастни киселини. На това изискване отговаря Structolipid. Продуктът се елиминира по-бързо от емулсиите, съдържащи само триглицериди с дълговерижни мастни киселини.

Показания: Източник на *енергия и есенциални мастни киселини* при парентерален хранителен режим. Може да се използва по време на бременност само при наличие на сериозни съображения.

Приложение: Structolipid се инфузира венозно като част от парентерален хранителен режим (включващ и глюкоза) през периферен или централен венозен път. При определяне на ДД и скоростта на инфузия водеща роля имат способността за елиминиране на мазнините и метаболизма на глюкозата. При възрастни препоръчителната ДД е от 1 до

1,5 g триглицериди/kg. При 20-процента емулсия това съответства на 5 до 7,5 ml/kg Structolipid, обикновено въведен за период от 10 до 24 h. Скоростта на инфузия не трябва да превишава 0,75 ml/kg/h, което отговаря на 150 mg мазнина/kg/h.

Взаимодействия. Инсулинът може да повлияе липазната активност, което обаче има незначителна клинична стойност. Хепаринът, приложен в терапевтични дози, води до преходно освобождаване на липаза в системната циркулация. Това може да се последва от засилване на плазмената липолиза, а по-късно – до обратимо намаляване на триглицеридния клирънс. Соевото масло е натурален източник на фитоменадион, но неговото съдържание в Structolipid е много ниско, и не се очаква значимо повлияване на коагулацията.

Нежелани реакции: Гадене, главоболие, повишаване на т.т.; спиналгия (при много бърза инфузия); треперене, световъртеж, диария, хипертензия, тахикардия, макуларен обрив. Нарушеният капацитет за елиминиране на триглицериди може да предизвика *синдрома на мастно претоварване* (хиперлипидемия, треска, мастна инфилтрация, хепатомегалия, спленомегалия, анемия, левкопения, тромбоцитопения, коагулопатии, кома). Тези НЛР са обратими при незабавно прекъсване на мастната инфузия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към яйчен или соев протеин; тежка хиперлипидемия, тежка ЧН; хемофагоцитарен синдром; тежки коагулационни нарушения; шок; *обща противопоказация за провеждане на инфузионна терапия* (остър белодробен оток, хиперхидратация, декомпенсирана СН), кърмене.

SOYA OIL FRACTION (АТС код: B05BA02)

●**Lipofundin MCT/LCT® 10%** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 10% по 100, 250 и 500 ml в стъклени банки (оп. по 10 бр.). ●**Lipofundin MCT/LCT® 20%** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 20% по 100, 250 и 500 ml в стъклени банки (оп. по 10 бр.). В 1000 ml 10% *липофундин* има 50 g соево масло, 50 g средноверижни триглицериди, 12 g фосфолипиди от яйчен белтък и 25 g глицерол. Енергийната му стойност е 1058 kcal/l, pH от 6,5 до 8,5 и осмоларитет 345 mmol/l. В 1000 ml 20% *липофундин* има 100 g соево масло, 100 g средно верижни триглицериди, 12 g фосфолипиди от яйчен белтък и 25 g глицерол.

Показания: За парентерално хранене.

Приложение: Инфузира се венозно. Приложен в ДД от 1 до 2 g/kg, той може да осигури до 60% от ДФН от небелтъчна енергия. Скоростта на инфузия на 10% разтвор през първите 15 min не трябва да превишава 1 ml/kg/h. Ако не възникнат странични ефекти, тя може да се увеличи на 2 ml/kg/h. МДД през първия ден на 10% Липофундин е 500 ml. Скоростта на инфузия на 20% разтвор през първите 15 min не трябва да превишава 0,5 ml/kg/h. Ако не възникнат странични ефекти, тя може да се увеличи на 1 ml/kg/h. МДД през първия ден на 20% Липофундин е 250 ml. *Не трябва да се смесва in vitro с други инфузионни разтвори и лекарства*, поради недостатъчната стабилност на емулсията. Ако е необходимо, други инфузионни разтвори и лекарства се прилагат отделно.

Нежелани реакции: Втрисане, главоболие, повдигане. **Противопоказания:** Нарушения в мастната обмяна, кръвосъсирването и фибринолизата, ЧН, мозъчни увреждания, шок, кома, пресен миокарден инфаркт, сепсис, остра емболия, бременност, свръхчувствителност към препарата.

3. Разтвори, съдържащи аминокиселини, глюкоза и електролити

CLINIMIX N9 G20E® (Baxter AG) – многословен пластмасов сак с две отделения, съдържащи по 1000 ml съответно 5,5% инфузионен разтвор на 15 L-аминокиселини (8 от които незаменими) с електролити и 20% инфузионен разтвор на глюкоза с калций (оп. 1 бр.). След смесване на двете отделения чрез притискане, за да се разкъса преградната стена (за по-добро смесване сакът се обръща 2–3 пъти), се получава крайният инфузионен разтвор, в 1000 ml от който има: 4,5 g азот, 28 g аминокиселини, 100 g глюкоза, 35 mmol натрий, 30 mmol калий, 2,5 mmol магнезий, 2,3 mmol калций, 50 mmol ацетат, 40 mmol хлориди и 15 mmol неорганичен фосфат. Общата калорийна стойност на 1000 ml разтвор е 510 kkal, от които 400 kkal идват от глюкозата. Осмоларитетът на разтвора е 989 mOsm/l, a pH е 6.

Показания: За парентерално хранене, когато оралното или ентералното са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: При *възрастни* ДФН варират от 160 до 350 mg азот/kg (респ. около 2 g аминокиселини/kg), а при *деца* – от 350 до 450 mg азот/kg (респ. от 2 до 3 g аминокиселини/kg). Енергийните нужди при възрастни и деца варират от 25 до 40 kkal/kg/24 h. В определени случаи се препоръчва добавяне на липидна емулсия към Clinimix N9G20E. Продължителността на i.v. инфузия не трябва да е по-голяма от 8 h. Максималната скорост на i.v. инфузия е 2,5 ml/kg/h, което при пациенти с т.м. от 60 до 70 kg се равнява на 150 до 175 ml/h. МДД Clinimix N9G20E е 40 ml/kg, което при пациенти с т.м. от 60 до 70 kg отговаря на 2400 до 2800 ml дневно. Инфузията трябва да се извършва през централна вена.

При **предозиране** са възможни: Хиперволемия, ацидоза, хипергликемия (при бързо вливане), глюкозурия, хиперосмотичен синдром, гадене, повръщане, треперене. В такива случаи инфузията се прекратява и може да е необходима хемодиализа, хемофилтрация или хемодиалфилтрация. Поради аминокиселинния състав на Clinimix N9G20E не са изключени алергични НЛР, изискващи незабавно спиране на инфузията. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките, Аминокиселини метаболитни нарушения, метаболитна ацидоза, хиперпролактинемия, хиперосмоларна кома, белодробен оток, хиперхидратация, декомпенсирана СН, хиперкалиемия, хипернатриемия.

CLINIMIX N14 G30E® (Baxter AG) – многословен пластмасов сак с две отделения съдържащи по 1000 ml съответно 5,5% инфузионен разтвор на 15 L-аминокиселини (8 от които незаменими) с електролити и 30% инфузионен разтвор на глюкоза с калций (оп. 1 бр.). Съхранява се при *температура под 25 °C*, като не трябва да замръзва. След смесване на двете отделения чрез притискане, за да се разкъса преградната стена (за по-добро смесване сакът се обръща 2–3 пъти), се получава крайният инфузионен разтвор, в 1000 ml от който има: 7 g азот, 43 g аминокиселини, 150 g глюкоза, 35

mmol натрий, 30 mmol калий, 2,5 mmol магнезий, 2,3 mmol калций, 70 mmol ацетат, 40 mmol хлориди и 15 mmol неорганичен фосфат. Общата калорийна стойност на 1000 ml разтвор е 7700 kkal, от които 600 kkal са за сметка на глюкозата. Осмоларитетът на разтвора е 1415 mOsm/l, а pH е 6.

Показания: За парентерално хранене, когато оралното или ентералното са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: ДД се определя в зависимост от метаболитните нужди, енергийния разход и клиничното състояние на пациента. При възрастни денонощните нужди варират от 160 до 350 mg азот/kg (респ. около 2 g аминокиселини/kg), а при деца – от 350 до 450 mg азот/kg (респ. от 2 до 3 g аминокиселини/kg). Енергийните нужди при възрастни и деца варират от 25 до 40 kkal/kg/24 h. В определени случаи се препоръчва добавяне на липидна емулсия към Clinimix N14G30E. Продължителността на i.v. инфузия не трябва да е по-голяма от 8 h. Максималната скорост на инфузия е 1,7 ml/kg/h, което при пациенти с т.м. от 60 до 70 kg се равнява на 100 до 120 ml/h. МДД Clinimix N14G30E е 40 ml/kg, което при пациенти с т.м. от 60 до 70 kg отговаря на 2400 до 2800 ml дневно. Инфузията трябва да се извършва през централна вена.

При **предозиране** са възможни: Хиперволемия, ацидоза, хипергликемия (при бързо вливане), глюкозурия, хиперосмотичен синдром, гадене, повръщане, треперене. В такива случаи инфузията се прекратява и може да е необходима хемодиализа, хемофилтрация или хемодиалфилтрация. Поради аминокиселинния състав на Clinimix N14G30E са възможни алергични НЛР, налагащи незабавно спиране на инфузията. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките, Аминокиселини метаболитни нарушения, метаболитна ацидоза, хиперпролактинемия, надбъбречна недостатъчност, хиперосмоларна кома, белодробен оток, хиперхидратция, декомпенсирана СН, хиперкалиемия, хипернатриемия.

4. Разтвори, съдържащи аминокиселини, липиди, глюкоза и електролити

KABIVEN® (АТС код: B05BA10) (Fresenius Kabi AB) – емулсия за i.v. инфузия в трикамерни пластмасови сакове. Всеки сак съдържа инфузионни разтвори в различни количества в зависимост от своята големина (табл. B9).

Таблица B9. Състав на Kabiven

Инфузионен разтвор	Обем	Обем	Обем	Обем
Глюкоза (Glucose 19%)	1316 ml	1053 ml	790 ml	526 ml
Аминокиселини и електролити (Vamin 18 Novum)	750 ml	600 ml	450 ml	300 ml
Масна емулсия (Intralipid 20%)	500 ml	400 ml	300 ml	200 ml
Общ обем на трикамерния сак и състав на лекарствените вещества	2566 ml (оп. по 1 и 2 бр.)	2053 ml (оп. по 1 и 2 бр.)	1540 ml (оп. по 1 и 4 бр.)	1026 ml (оп. по 1 и 4 бр.)
Аминокиселини	85 g	68 g	51 g	34 g
Азот	13,5 g	10,8 g	8,1 g	5,4 g
Въглехидрати (глюкоза)	250 g	200 g	150 g	100 g
Маси (липиди)	100 g	80 g	60 g	40 g
Непротеиново енергийно съдържание	2000 kcal	1600 kcal	1200 kcal	800 kcal
Общо енергийно съдържание	2300 kcal	1900 kcal	1400 kcal	900 kcal
Електролити				
– натрий	80 mmol	64 mmol	48 mmol	32 mmol
– калий	60 mmol	48 mmol	36 mmol	24 mmol
– магнезий	10 mmol	8 mmol	6 mmol	4 mmol
– калций	5 mmol	4 mmol	3 mmol	2 mmol
– фосфат	25 mmol	20 mmol	15 mmol	10 mmol
– сулфат	10 mmol	8 mmol	6 mmol	4 mmol
– хлорид	116 mmol	93 mmol	70 mmol	48 mmol
– ацетат	97 mmol	78 mmol	58 mmol	39 mmol

Осмоларитетът е приблизително 1230 mosm/lkg вода (1060 mosm/l), а pH е около 5,6. Опаковката се състои от многокамерен вътрешен полипропиленов контейнер (сак) и допълнителен обвиващ сак. Контейнерът е разделен на три камери посредством залепване на стените му (под форма на разделителни прегради). Между вътрешния контейнер и обвиващия (външния) сак е поставен кислороден абсорбер. Отделните камери (сакове) на вътрешния контейнер съдържат съответно разтвор на аминокиселини, разтвор на глюкоза и масна (липидна) емулсия от пречистено соево масло.

Показания: Парентерално хранене на възрастни и деца над 2 г., при които оралното или ентералното хранене е невъзможно или е противопоказано.

Приложение: След разлепване на разделителите прегради и смесване на разтворите от трите камери, физичната и химичната стабилност на получената емулсия е 24 h при температура 25 °C. При определяне на ДД и скоростта на инфузия на Kabiven е важна способността за елиминиране на мазнините и скоростта на метаболизиране на глюкозата. **(1) Възрастни пациенти.** Необходимият азот за поддържане на протеиновото съдържание в организма при нормален хранителен статус е от 100 до 150 mg/kg/24 h. При болни с метаболитен стрес необходимият азот е от 150 до 300 mg/kg/24 h (= 1 до 2 g аминокиселини/kg/24 h). Общо приетите изисквания за глюкоза са 2 до 6 g/kg/24 h и за мазнини 1 до 2 g/kg/24 h. ДДН от енергия се определя от клиничното състояние на болния и най-често варира от 25 до 35 kkal/kg/24 h. При пациенти със затлъстяване обаче ДД трябва да се изчислява въз основа на предполагаемата идеална т.м. При болен с т.м. 70 kg са необходими от 1330 до 2660 ml Kabiven на ден. **(2) При деца** от 2 до 10 г. инфузията трябва да

започне с по-малки ДД – напр. 12,5 до 25 ml/kg Kabiven, което съответства на 410 до 830 mg аминокиселини/kg, 1200 до 2400 mg глюкоза/kg и 490 до 980 mg мазнини/kg. При добра поносимост ДД Kabiven може да се увеличава постепенно с 10–15 ml/24 h до достигане на МДД 40 ml/kg т.м. При деца над 10 г. може да се използват ДД за възрастни.

(3) *Скорост на i.v. инфузия:* Скоростта на вливане на аминокиселините не трябва да превишава 100 mg/kg/h, на глюкозата – 250 mg/kg/h и на мазнините – 150 mg/kg/h. Скоростта на инфузия на Kabiven не трябва да превишава 2,6 ml/kg/h. Препоръчителният период за инфузия на отделните сакове Kabiven е от 12 до 24 h. За да се минимизира тромбофлебитният риск, се препоръчва при приложение на Kabiven в периферна вена ежедневна смяна на местата на инфузия. (4) *Начин и продължителност на употреба.* Kabiven се инфузира през периферна или централна вена. Продължителността на употреба зависи от клиничното състояние на болния. За да се минимизира тромбофлебитният риск, се препоръчва при приложение на Kabiven в периферна вена ежедневна смяна на местата на инфузия.

Взаимодействия: Вж. *Kabiven peripheral* по-долу.

Нежелани реакции: Повишаване на т.т. (под 3% от наблюдаваните случаи); по-рядко – треперене, студени тръпки, гадене/повръщане (под 1%); преходно повишаване на чернодробните ензими; тромбофлебит, синдром на мастно пренатоварване. **Противопоказания:** Вж. *Kabiven peripheral*.

KABIVEN PERIPHERAL® (АТС код: B05BA10) (Fresenius Kabi AB) – емулсия за i.v. инфузия в трикамерни пластмасови сакове. Всеки сак съдържа инфузионни разтвори в различни количества в зависимост от своята големина. (табл. В10).

Таблица В10. Състав на Kabiven peripheral

Инфузионен разтвор	Обем	Обем	Обем
Глюкоза (Glucose 11%)	1475 ml	1180 ml	885 ml
Аминокиселини и електролити (Vamin 18 Novum)	500 ml	400 ml	300 ml
Мастна емулсия (Intralipid 20%)	425 ml	340 ml	255 ml
Общ обем на трикамерния сак и състав на лекарствените вещества	2400 ml (оп. по 1 и 2 бр.)	1920 ml (оп. по 1 и 2 бр.)	1440 ml (оп. по 1 и 4 бр.)
Аминокиселини	57 g	47 g	34 g
Азот	9 g	9,2 g	5,4 g
Въглехидрати (глюкоза)	162 g	130 g	97 g
Масли (липиди)	95 g	68 g	97 g
Непротеиново енергийно съдържание	1500 kcal	1200 kcal	900 kcal
Общо енергийно съдържание	1700 kcal	1400 kcal	1000 kcal
Електролити			
– натрий	53 mmol	43 mmol	32 mmol
– калий	40 mmol	32 mmol	24 mmol
– магнезий	6,7 mmol	5,3 mmol	4 mmol
– калций	3,3 mmol	2,7 mmol	2 mmol
– фосфат	18 mmol	14 mmol	11 mmol
– сулфат	6,7 mmol	5,3 mmol	4 mmol
– хлорид	78 mmol	62 mmol	47 mmol
– ацетат	65 mmol	52 mmol	39 mmol

Осмоларитетът е приблизително 830 mosm/kg вода (750 mosol/l), а pH е около 5,6. Опаковката се състои от многокамерен вътрешен полипропиленов контейнер (сак) и допълнителен обвиващ сак. Контейнерът е разделен на три камери чрез залепване на стените му (под форма на разделителни прегради). Между вътрешния контейнер и обвиващия (външния) сак е поставен кислороден абсорбер. Отделните камери (сакове) на вътрешния контейнер съдържат съответно разтвор на аминокиселини, разтвор на глюкоза и мастна (липидна) емулсия от пречистено соево масло.

Показания: Парентерално хранене на възрастни и деца над 2 г., при които оралното или ентéralното хранене е невъзможно или е противопоказано.

Приложение: След разлепване на разделителите прегради и смесване на разтворите от трите камери, физичната и химичната стабилност на получената емулсия е 24 h при температура 25 °C. При определяне на ДД и скоростта на инфузия на Kabiven peripheral е важна способността за елиминиране на мазнините и скоростта на метаболизиране на глюкозата. (1) *Възрастни пациенти.* Необходимият азот за поддържане на протеиновото съдържание в организма при нормален хранителен статус е от 100 до 150 mg/kg/24 h. При болни с метаболитен стрес необходимият азот е от 150 до 300 mg/kg/24 h (= 1 до 2 g аминокиселини/kg/24 h). Общо приетите изисквания за глюкоза са 2 до 6 g/kg/24 h и за мазнини 1 до 2 g/kg/24 h. Денонощната нужда от енергия се определя от клиничното състояние на болния и най-често варира от 20 до 30 kcal/kg/24 h. При пациенти със затлъстяване обаче ДД трябва да се изчислява въз основа на предпологаемата идеална т.м. ДД от 100 до 150 mg азот/kg (= 700 до 1000 mg аминокиселини/kg) и обща енергия от 20 до 30 kcal/kg/24 h отговарят приблизително на 27 до 40 ml/kg/24 h Kabiven peripheral. (2) *При деца* от 2 до 10 г. инфузията трябва да започне с по-малки ДД – напр. 14 до 28 ml/kg Kabiven peripheral, което съответства на 340 до 670 mg аминокиселини/kg, 950 до 1900 mg глюкоза/kg и 490 до 980 mg мазнини/kg. При добра поносимост ДД Kabiven peripheral може да се увеличава постепенно до достигане на МДД 40 ml/kg т.м. При деца над 10 г. може да се използват ДД за възрастни. (3) *Скорост на i.v. инфузия:* Скоростта на вливане на аминокиселините не трябва да превишава 100 mg/kg/h, на глюкозата – 250 mg/kg/h и на мазнините – 150 mg/kg/h. Скоростта на инфузия на Kabiven peripheral не трябва да превишава 3,7 ml/kg/h. Препоръчителният период за инфузия на отделните сакове Kabiven peripheral е от 12 до 24 h. *МДД Kabiven peripheral е 40 ml/kg.* Това количество е еквивалентно на един сак с най-голям обем (2400 ml) при пациент с т.м. 64 kg. С МДД се

осигурява денонощен внос на 960 mg/kg аминокиселини (= 160 mg/kg азот) и 25 kcal/kg непротеинова енергия (2,7 g глюкоза/kg и 1,4 g мазнини/kg). **(4) Начин и продължителност на употреба.** Kabiven peripheral се инфузира през периферна или централна вена. Продължителността на употреба зависи от клиничното състояние на болния. За да се минимизира тромбозен риск, се препоръчва при приложение на Kabiven peripheral в периферна вена всекидневна смяна на местата на инфузия.

Взаимодействия: Хепаринът, приложен в терапевтични дози, предизвиква преходно отделяне на липопротеинлипаза в системната циркулация. Това може да предизвика първоначално повишаване на плазмената липолиза, а впоследствие преходно понижаване на триглицеридния клирънс. Соевото масло е естествен източник на фитоменадион, който теоретично може да повиши коагулацията особено у пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти. Няма данни, че посочените взаимодействия са клинично значими.

Нежелани реакции: Повишаване на т.т. (под 3% от наблюдаваните случаи); по-рядко – треперене, студени тръпки, гадене/повръщане (под 1%); преходно повишаване на чернодробните ензими; тромбозен риск. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към яйчен или соев протеин; тежка хиперлипидемия, ЧН или нарушения в коагулацията; вродени аномалии в аминокиселинния метаболизъм; тежка БН без възможност за хемофилтрация или диализа; шок; хипергликемия, изискваща повече от 6 UI инсулин/h, патологично повишени серумни концентрации на някои от включените в Kabiven peripheral електролити; *обща противопоказания за инфузионна терапия (остър белодробен оток, хиперхидратация и декомпенсирана СН, хипотонична дехидратация)*, хемофагоцитарен синдром, нестабилни състояния (тежки посттравматични състояния, некомпенсиран ЗД, ОМИ, метаболитна ацидоза, тежък сепсис, хиперосмоларна кома), новородени и деца под 2 г.

NUTRIFLEX LIPID 34/64 PERI® (ATC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия в сакове от 1250, 1875 и 2500 ml (оп. по 5 бр.).

NUTRIFLEX LIPID 56/144 SPECIAL® (ATC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия в сакове от 625, 1250 и 1875 ml (оп. по 5 бр.).

NUTRIFLEX LIPID PERI® (ATC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия в гъвкави пластмасови трикамерни сакове съответно по 1250, 1875 и 2500 ml (оп. по 5 бр.). Саковете от 1250 ml съдържат: 500 ml аминокиселинен разтвор, 250 ml мастна емулсия, 500 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 1875 ml съдържат: 750 ml аминокиселинен разтвор, 375 ml мастна емулсия, 750 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 2500 ml съдържат: 1000 ml аминокиселинен разтвор, 500 ml мастна емулсия, 1000 ml разтвор на глюкоза и електролити.

Показания: Доставка на енергия, аминокиселини, незаменими мастни киселини, електролити и течности при необходимост от парентерално хранене на пациенти с лек до умерено тежък катаболизъм, ако оралното или ентéralното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приготвяне и съхранение на емулсията. Годни за употреба са само неповредени сакове, в които разтворите на глюкоза и аминокиселини са бистри и в които няма видими фази на разделяне, респ. мастни капки в камерата, съдържаща липидната емулсия. Неизразходваната емулсия се изхвърля. Трикамерният сак се изважда от неговата защитна опаковка и се прави следното: **(1)** Разгъва се сак и се поставя върху здрава повърхност. **(2)** Отваря се запечатването към двете горни камери, като върху една от камерите се упражнява натиск с двете ръце. **(3)** Извършва се кратко размесване на съдържанието на сак. Двете горни камери могат да се обединят с долната камера чрез отваряне на запечатването помежду им посредством отлепване. Ако се използват филтри, те трябва да са пропускливи за липиди. След приготвянето ѝ инфузионната емулсия може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C в продължение на 4 дни, плюс 48 h при температура под 25 °C. Ако продуктът замръзне, той е негоден за употреба и трябва да се изхвърли. Той не трябва да се смесва *in vitro* с други инфузионни разтвори без предварително тестване, тъй като не е възможно да се гарантира адекватната стабилност на емулсията.

Приложение: Приготвената емулсия се прилага под форма на *непрекъсната инфузия* през периферна вена. Стъпаловидното увеличаване на инфузионната скорост в първите 30 min до достигане на желаната инфузионна скорост, предотвратява евентуалните усложнения. **(1)** МДД за *възрастни* достига до 40 ml/kg т.м., което отговаря на 1.28 g аминокиселини/kg, 2.56 g глюкоза/kg и 1.6 g липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 2.5 ml/kg/h, което отговаря на 80 mg аминокиселини/kg/h, 160 mg глюкоза/kg/h и 100 mg липиди/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg това съответства на инфузионна скорост 175 ml/h. При тези условия приложеното количество аминокиселини е 5.6 g/h, на глюкоза 11.2 g/h и на липиди 7 g/h. Препоръчва се максималното количество енергия да не превишава 40 kcal/kg. Ако обаче има специални показания (напр. при пациенти с изгаряния), могат да се приложат по-големи дози. **(2)** При *деца* от 3 до 5 г. ДД е 45 ml/kg, което отговаря на 1,44 g аминокиселини/kg, 2,88 g глюкоза/kg и 1,8 g липиди/kg. *Деца от 6 до 14 г.* ДД е 30 ml/kg, което отговаря на 960 mg аминокиселини/kg, 1.92 g глюкоза/kg и 1.2 g липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 2,5 ml/kg/h. *Продължителността на лечение с инфузионната емулсия не трябва да превишава 7 дни.*

Нежелани реакции: Леко повишаване на т.т., зачервяване, чувство на студ, безапетитие, гадене, повръщане, респираторен дистрес, цефалгия, спиналгия, болки в костите, гръдният кош и лумбалната област, промени в артериалното налягане (хипо- или хипертензия), кожни обриви, анафилактични реакции, горещи вълни, цианоза. **Противопоказания:** Нарушения в метаболизма на липиди и аминокиселини, хиперкалиемия, хипернатриемия, нестабилен метаболизъм (напр. тежък постаг्रेसионен синдром, декомпенсиран ЗД, кома с неизяснена етиология, ацидоза), хипергликемия, не повлияваща се от инсулин в доза до 6 UI/h, интрахепатална холестаза, тежка чернодробна или БН, декомпенсирана СН, влошаваща се хеморагична диатеза, ОМИ, остри тромбо-емболични инциденти, мастна емболия, данни за свръхчувствителност спрямо яйчни или соеви протеини, фастъчено масло или коя да е от съставките.

NUTRIFLEX LIPID PLUS* (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия в гъвкави пластмасови трикамерни сакове съответно по 1250, 1875 и 2500 ml (оп. по 5 бр.). Саковете от 1250 ml съдържат: 500 ml аминокиселинен разтвор, 250 ml мастна емулсия, 500 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 1875 ml съдържат: 750 ml аминокиселинен разтвор, 375 ml мастна емулсия, 750 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 2500 ml съдържат: 1000 ml аминокиселинен разтвор, 500 ml мастна емулсия, 1000 ml разтвор на глюкоза и електролити.

Показания: Доставка на енергия, аминокиселини, незаменими мастни киселини, електролити и течности при необходимост от парентерално хранене на пациенти с лек до умерено тежък катаболизъм, ако оралното или ентeралното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приготвяне и съхранение на емулсията: вж. Nutriflex lipid peri по-горе.

Приложение: (1) МДД за възрастни достига до 40 ml/kg т.м. чрез венозна инфузия, което отговаря на 1.54 g аминокиселини/kg, 4.8 g глюкоза/kg и 1.6 g липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 2 ml/kg/h, което отговаря на 80 mg аминокиселини/kg/h, 240 mg глюкоза/kg/h и 80 mg липиди/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg това съответства на инфузионна скорост 140 ml/h. При тези условия приложеното количество аминокиселини е 5.4 g/h, на глюкоза 16.8 g/h и на липиди 5.6 g/h. Препоръчва се максималното количество енергия да не превишава 40 kcal/kg. Ако обаче има специални показания, напр. при пациенти с изгаряния, могат да се приложат по-големи дози. (2) При деца от 3 до 5 г. ДД е 40 ml/kg, което отговаря на 1.54 g аминокиселини/kg, 4.8 g глюкоза/kg и 1.6 g липиди/kg. Деца от 6 до 14 г. ДД е 25 ml/kg, което отговаря на 960 mg аминокиселини/kg, 3 g глюкоза/kg и 1 g липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 2 ml/kg/h. *Продължителността на лечение на инфузионната емулсия не трябва да превишава 7 дни.*

НЛР и противопоказания: вж. Nutriflex lipid peri по-горе.

NUTRIFLEX LIPID SPECIAL® (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия в гъвкави пластмасови трикамерни сакове съответно по 1250, 1875 и 2500 ml (оп. по 5 бр.). Саковете от 1250 ml съдържат: 500 ml аминокиселинен разтвор, 250 ml мастна емулсия, 500 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 1875 ml съдържат: 750 ml аминокиселинен разтвор, 375 ml мастна емулсия, 750 ml разтвор на глюкоза и електролити. Саковете от 2500 ml съдържат: 1000 ml аминокиселинен разтвор, 500 ml мастна емулсия, 1000 ml разтвор на глюкоза и електролити.

Показания: Доставка на енергия, аминокиселини, незаменими мастни киселини, електролити и течности при необходимост от парентерално хранене на пациенти с лек до умерено тежък катаболизъм, ако оралното или ентeралното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приготвяне и съхранение на емулсията: вж. Nutriflex lipid peri по-горе.

Приложение: Пригответената емулсия се прилага под форма на *непрекъсната инфузия* през периферна вена. (1) *Възрастни.* МДД достига до 35 ml/kg т.м., което отговаря на 2 g аминокиселини/kg, 5.04 g глюкоза/kg и 1.4 g липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 1.7 ml/kg/h, което отговаря на 100 mg аминокиселини/kg/h, 240 mg глюкоза/kg/h и 70 mg липиди/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg това съответства на инфузионна скорост 119 ml/h. При тези условия приложеното количество аминокиселини е 6.8 g/h, на глюкоза 17.1 g/h и на липиди 4.8 g/h. Препоръчва се максималното количество енергия да не превишава 40 kcal/kg. Ако обаче има специални показания, напр. при пациенти с изгаряния, могат да се приложат по-големи дози. (2) *Деца от 3 до 5 г.* ДД е 25 ml/kg, което отговаря на 1.43 g аминокиселини/kg, 3.60 g глюкоза/kg и 1 g липиди/kg. *Деца от 6 до 14 г.* ДД е 17.5 ml/kg, което отговаря на 1 g аминокиселини/kg, 2.52 g глюкоза/kg и 700 mg липиди/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 1.7 ml/kg/h. *Продължителността на лечение с инфузионната емулсия не трябва да превишава 7 дни.*

НЛР и противопоказания: вж. Nutriflex lipid peri по-горе.

NUTRIFLEX OMEGA 38/120 PLUS® (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

NUTRIFLEX OMEGA 56/144 SPECIAL® (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

NUTRIFLEX OMEGA PERI® (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

NUTRIFLEX PERI® (АТC код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор по 1000 и 2000 ml в гъвкави пластмасови сакове (оп. по 1 бр.). Всеки сак е разделен на две камери, отделени от вътрешен отлепващ шев, с обем съответно 400 и 600 ml или 800 и 1200 ml. Продуктът съдържа аминокиселини, глюкоза и електролити.

Показания: Интравенозно въвеждане на ежедневните нужди от глюкоза, аминокиселини, електролити и течности в хода на парентерално хранене при пациенти с леко до умерено влошен катаболизъм, ако оралното или ентeралното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: Разтворът се прилага под форма на непрекъсната инфузия през периферна вена. *Двукaмepните сакове* позволяват смесването на аминокиселини, глюкоза и по желание – масти в долната камера. При необходимост, е възможно *допълнително прибавяне на електролити*. При прибавяне на разтвори или мастни емулсии към Nutriflex peri, трябва *строго да се спазват мерките за асептика*. Маслните емулсии могат да бъдат прибавени като се използва специален комплект за преливане. Непосредствено преди употреба вътрешният отлепващ шев между двете камери трябва да бъде отворен. Това позволява асептично смесване на тяхното съдържимо. За тази цел се действа по следния начин: (1) Сакът се разгъва и се поставя върху твърда стабилна повърхност; (2) Отлепващият слой се отваря и се прилага натиск с две ръце върху едната камера на сака; (3) За кратко време се извършва размесване на съдържимото на сака. Останалият след инфузията разтвор се изхвърля, а не се съхранява за по-нататъшна употреба. Трябва да се

използва само напълно бистър разтвор от неповредени опаковки. ДД се адаптира според индивидуалните нужди на пациента. МДД *Nutriflex peri* достига до 40 ml/kg т.м., което отговаря на 1,6 g аминокиселини/kg и 3,2 g глюкоза/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране (2 ml/kg/h) отговаря на въвеждане на 80 mg аминокиселини/kg/h и 160 mg глюкоза/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg инфузионната скорост е 140 ml/h. При чернодробна и БН се налага корекция на ДД. Продължителността на приложение на продукта няма ограничения. При дългосрочно приложение на *Nutriflex peri* обаче трябва да се осигури подходяща доставка на допълнителна енергия с липиди, есенциални мастни киселини, микроелементи и витамини.

Нежелани реакции (редки): Гадене или повръщане, осмотично индуцирана полиурия (в случай на форсирана инфузия). **Противопоказания:** Вродени дефекти в метаболизма на аминокиселините, патологично повишени серумни нива на електролитите, нестабилен метаболизъм (напр. декомпенсиран ЗД, метаболитна ацидоза), кома с неизяснена причина, хипергликемия (неповлияваща се от инсулин в доза до 6 U/h), тежка чернодробна или БН, данни за свръхчувствителност към някоя от съставките, колапсни и шокови състояния, клетъчна хипоксия, хиперхидратация, остър белодробен оток, декомпенсирана СН.

NUTRIFLEX PLUS® (АТС код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор по 1000 и 2000 ml в гъвкави пластмасови сакове (оп. по 1 бр.). Всеки сак е разделен на две камери, отделени от вътрешен отлепващ шев, с обем съответно 400 и 600 ml или 800 и 1200 ml. Продуктът съдържа аминокиселини, глюкоза и електролити.

Показания: Интравенозно въвеждане на ежедневните нужди от глюкоза, аминокиселини, електролити и течности в хода на парентерално хранене при пациенти с леко до умерено влошен катаболизъм, ако оралното или ентéralното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Показания: Разтворът се прилага под форма на непрекъсната инфузия през периферна вена. *Двукамерните сакове* позволяват смесването на аминокиселини, глюкоза и по желание – мазнини в долната камера. При необходимост, е възможно *допълнително прибавяне на електролити*. При прибавяне на разтвори или мастни емулсии към *Nutriflex plus*, трябва *строго да се спазват мерките за асептика*. Мастните емулсии могат да бъдат прибавени като се използва специален комплект за преливане. Непосредствено преди употреба вътрешният отлепващ се шев между двете камери трябва да бъде отворен. Това позволява асептично смесване на тяхното съдържимо.

ДД се адаптира според индивидуалните нужди на пациента. МДД *Nutriflex plus* достига до 40 ml/kg т.м., което отговаря на 1,92 g аминокиселини/kg и 6 g глюкоза/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране (2 ml/kg/h) отговаря на въвеждане на 96 mg аминокиселини/kg/h и 300 mg глюкоза/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg инфузионната скорост е 140 ml/h. Това съответства на вливане на 6,7 аминокиселини g/h и 21 g глюкоза/h. При дългосрочно приложение на *Nutriflex plus* обаче трябва да се осигури подходяща доставка на допълнителна енергия с липиди, есенциални мастни киселини, микроелементи и витамини. Ако глюкозният метаболизъм е нарушен, което може да се случи в постоперативния или посттравматичния период или при наличие на хипоксия или органна недостатъчност, вносът на глюкоза трябва да се намали до 2-4 g/kg/24 h. Плазмените нива на глюкоза не трябва да превишават 6,1 mmol/l (110 mg/100 ml). При чернодробна и БН се налага корекция на ДД. Продължителността на приложение на продукта няма ограничения.

НЛР и противопоказания: вж. *Nutriflex peri* по-горе.

NUTRIFLEX SPECIAL® (АТС код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор по 1000 и 1500 ml в гъвкави пластмасови сакове (оп. по 1 бр.). Всеки сак е разделен на две камери, отделени от вътрешен отлепващ шев, с обем съответно 500 или 750 ml. Продуктът съдържа аминокиселини, глюкоза и електролити.

Показания: Интравенозно въвеждане на ежедневните нужди от глюкоза, аминокиселини, електролити и течности в хода на парентерално хранене при пациенти с леко до умерено влошен катаболизъм, ако оралното или ентéralното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: Разтворът се прилага под форма на непрекъсната инфузия през периферна вена. *Двукамерните сакове* позволяват смесването на аминокиселини, глюкоза и по желание – масти в долната камера. При необходимост, е възможно *допълнително прибавяне на електролити*. При прибавяне на разтвори или мастни емулсии към *Nutriflex special*, трябва *строго да се спазват мерките за асептика*. Мастните емулсии могат да бъдат прибавени като се използва специален комплект за преливане. Непосредствено преди употреба вътрешният отлепващ се шев между двете камери трябва да бъде отворен. Това позволява асептично смесване на тяхното съдържимо. (1) *ДД Nutriflex special за деца над 15 г. и възрастни* достига до 25 ml/kg т.м., което отговаря на 1,75 g аминокиселини/kg и 6 g глюкоза/kg. Максималната скорост на i.v. инфузиране е 1,4 ml/kg/h. Това отговаря на въвеждане на 98 mg аминокиселини/kg/h и 366 mg глюкоза/kg/h. За пациент с т.м. 70 kg инфузионната скорост е 98 ml/h. Това съответства на вливане на 6,9 аминокиселини g/h и 23,5 g глюкоза/h. При дългосрочно приложение на *Nutriflex plus* обаче трябва да се осигури подходяща доставка на допълнителна енергия с липиди, есенциални мастни киселини, микроелементи и витамини. Ако глюкозният метаболизъм е нарушен, което може да се случи в постоперативния или посттравматичния период или при наличие на хипоксия или органна недостатъчност, вносът на глюкоза трябва да се намали до 2 до 4 g/kg/24 h. Плазмените нива на глюкоза не трябва да превишава 6,1 mmol/l (110 mg/100 ml). При чернодробна и БН се налага корекция на ДД. Продължителността на приложение на продукта няма ограничения. (2) *ДД Nutriflex special за деца от 3 до 5 г.* е 21 ml/kg т.м, а от 6 до 13 г. – 14 ml/kg т.м. Скоростта на венозна инфузия е до 1 ml/kg/h.

НЛР и противопоказания: вж. *Nutriflex peri* по-горе.

OLICLINOMEL N4-550 E® (АТС код: B05BA10) (Baxter d.o.o.) – трикомпонентни смеси за i.v. инфузия в многопластови пластмасови трикамерни сакове. След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 20 g, азот – 3,6 g, аминокиселини – 22 g, глюкоза 80 g и електролити (натрий, калий, магнезий, калций, фосфати, ацетати, хлориди) с енергийна стойност 610 kcal. Има 4 големина на опаковката, съдържащи следните обеми: 1000, 1500, 2000 и 2500 ml). ▲

Липидните частици в емулсията, съдържащите в OliClinomel, са сходни с тези на физиологичните хиломикрони. Аминокиселиният профил на OliClinomel № 4-550 Е е следният: есенциални амоникиселини/общ аминокиселини – 40,5%, отношение есенциални аминокиселини/общ азот – 2,5 и аминокиселини с разклонена верига/общ аминокиселини – 19%. Източник на въглехидрати е глюкозата (80 g/l). Липидната емулсия представлява смес от пречистено маслиново масло (около 80%) и пречистено соево масло (около 20%) със следния профил: мононенаситени мастни киселини – 65%, полиненаситени мастни киселини – 20% и наситени мастни киселини – 15%. Отношението фосфолипиди/триглицериди е 0,06. Маслиновото масло съдържа значително количество алфа-токоферол, който намалява липидното окисление. След смесване на трите отделения (камери) на OliClinomel № 4-550 Е се получава *млекоподобна инфузионна емулсия* (табл. В11).

Таблица В11. Състав и калории на крайната (инфузионната) емулсия на OliClinomel № 4-550 Е

Вещества, килокалории	Трикамерен сак с обем 1000 ml	Трикамерен сак с обем 1500 ml	Трикамерен сак с обем 2000 ml	Трикамерен сак с обем 2500 ml
Азот	3,6 g	5,4 g	7,3 g	9,1 g
Аминокиселини	22 g	33 g	44 g	55 g
Общо калории	610 kcal	910 kcal	1215 kcal	1520 kcal
Калории от аминокиселини	520 kcal	780 kcal	1040 kcal	1300 kcal
Калории от глюкоза	320 kcal	480 kcal	640 kcal	800 kcal
Калории от липиди	200 kcal	300 kcal	400 kcal	500 kcal
Аминокиселини към азотни калории	144 kcal/g N	144 kcal/g N	144 kcal/g N	144 kcal/g N
Натрий	21 mmol	32 mmol	42 mmol	53 mmol
Калий	16 mmol	24 mmol	32 mmol	40 mmol
Магнезий	2,2 mmol	3,3 mmol	4,4 mmol	5,5 mmol
Калций	2 mmol	3 mmol	4 mmol	5 mmol
Фосфат	8,5 mmol	13 mmol	17 mmol	21 mmol
Ацетат	30 mmol	46mmol	61 mmol	76 mmol
Хлориди	33 mmol	50 mmol	66 mmol	83 mmol
pH	6	6	6	6
Осмоларитет	750 mOsm/l	750 mOsm/l	750 mOsm/l	750 mOsm/l

Показания: Парентерално хранене при възрастни и деца над 2 г., ако оралното или ентералното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

Приложение: От микробиологична гледна точка се препоръчва OliClinomel да се използва веднага след като се отворят временните прегради между трите отделения (камери) и течностите се смесят. Получената крайна течност (емулсия) е хомогенна с млекоподобен вид. Дозировката се определя според метаболитните нужди, енергийния разход и клиничното състояние на пациента. Приложението на OliClinomel № 4-550 Е може да продължи много дни в зависимост от клиничното състояние на пациента. Продуктът се инфузира венозно през централен или периферен съд. Препоръчаната продължителност на парентералното хранене посредством венозна инфузия е от 12 до 24 h. Скоростта на приложение се съобразява с ДД, характеристиката на крайната смес и продължителността на инфузията. Най-често скоростта се повишава постепенно по време на първите 60 min на инфузията. *Основно правило* е инфузионната емулсия да не се въвежда със скорост по-голяма от 3 ml/kg/h. **(1)** Денонощните нужди от азот за *възрастни* са около 160 до 350 mg/kg, което съответства на 1 до 2 g/kg аминокиселини. Денонощните енергийни нужди са в зависимост от хранителния статус на пациента и метаболитните му възможности и варират от 25 до 40 kcal/kg. МДД OliClinomel № 4-550 Е за възрастни е 40 ml/kg т.м., което отговаря на 0,88 g/kg аминокиселини, 3,2 g/kg глюкоза и 0,8 g/kg липиди. МДД за пациент с т.м. 70 kg е 2800 ml. **(2)** Денонощните нужди от азот за *деца* са 350 до 450 mg/kg т.м., което съответства на 2 до 3 g/kg аминокиселини. Денонощните енергийни нужди в зависимост от възрастта, хранителния статус и метаболитните възможности варират от 60 до 110 kcal/kg т.м. МДД OliClinomel № 4-550 Е за деца е 100 ml/kg т.м., което отговаря на 2,2 g/kg аминокиселини, 8 g/kg глюкоза и 2 g/kg липиди. *Основно правило* е да не се превишават ДД по-големи от 3 g/kg аминокиселини и/или 17 g/kg глюкоза и/или 3 g/kg липиди. **(3)** OliClinomel № 4-550 Е съдържа електролити, но не съдържа витамини и микроелементи. Към OliClinomel № 4-550 Е могат да се добавят микроелементи, витамини или допълнително електролити. Ако се добавят електролити, в никой случай не трябва да се превишават следните концентрации за 1 литър крайна (инфузионна) смес: натрий до 150 mmol/l, калий до 150 mmol/l, магнезий до 5,6 mmol/l и калций до 5 mmol/l.

Взаимодействия. Емулсиите OliClinomel не трябва да се вливат едновременно с кръв през една и съща инфузионна система, поради възможна псевдоаглютинация. Липидите, съдържащи се в препарата, могат да повлияят определени клинично-лабораторни показатели (билирубин, лататдехидрогеназа, кислородна насищаемост, хемоглобин), ако кръвната проба се вземе преди да са минали 5 до 6 h от прекратяването на инфузията. При терапия с OliClinomel трябва да се мониторира водният и електролитният баланс, серумният осмоларитет, алкално-киселинният баланс, гликемията и чернодробните функционални тестове преди и по време на лечението.

Нежелани реакции. Потенциални НЛР могат да се развият в случаите на предозиране на OliClinomel и поради много висока скорост на инфузия. Най-често се наблюдават: повишаване на т.т., обилно изпотяване, треперене, цефалгия, диспнея; по-рядко – преходно повишаване на серумните нива на алкалната фосфатаза, аминотрансферазите и билирубина; много рядко – хепатомегалия и жълтеница. Ако се инфузира хипертоничен разтвор и се използва периферна вена, може да се предизвика тромбоза. При намалена способност от страна на пациента да елиминира липидите, съдържащи се в OliClinomel, може да се развие *синдром на мастно пренатоварване*. Той е свързан с внезапно

влошаване на клиничното състояние на пациента. Характеризира се с хиперлипидемия, фебрилитет, мастна инфилтрация, хепатомегалия, анемия, левкопения, тромбоцитопения, коагулационни нарушения и кома.

Противопоказания: Свръхчувствителност към яйчни и соеви протеини или към някои от помощните вещества; недоносени, новородени и деца под 2 г. (защото отношението калории/азот и енергийната доставка на OliClinomel са неподходящи за тях), тежка БН без възможност за хемофилтрация или диализа; тежка ЧН; вродени нарушения на аминокиселинния метаболизъм; тежки коагулационни нарушения; тежка хиперлипидемия; хипергликемия, нуждаеща се от повече от 6 U/h инсулин; висока или патологична плазмена концентрация на някои от електролитите, съдържащи се в OliClinomel. *Основни принципи противопоказания за провеждане на i.v. инфузия:* Остър белодробен оток, хиперхидратация, декомпенсирана СН, хипотонична дехидратация; нестабилни състояния – декомпенсиран ЗД, тежки посттравматични състояния, остра фаза на циркулаторен шок, ОМИ, тежка метаболитна ацидоза, тежък сепсис, хиперосмоларна кома. Всички тези симптоми са обратими, ако инфузията се прекрати.

OLIMEL N5E® (АТС код: B05BA10) (Baxter d.o.o.) – трикомпонентни смеси за i.v. инфузия в многопластови пластмасови трикамерни сакове. Всеки сак се състои от три отделения (камери). След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 40 g, аминокиселини – 32.9 g, азот – 5.2 g, глюкоза 115 g и електролити (фосфати, ацетати) с енергийна стойност 990 kcal. Има 3 големина на опаковката, съдържащи следните обеми: 1500, 2000 и 2500 ml. Показан за парентерално хранене при възрастни и деца над 2 г.

OLIMEL N7® (АТС код: B05BA10) (Baxter d.o.o.) – трикомпонентни смеси за i.v. инфузия в многопластови пластмасови трикамерни сакове. Всеки сак се състои от три отделения (камери). След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 40 g, аминокиселини – 44.3 g, азот – 7 g, глюкоза 140 g и електролити (фосфати, ацетати) с енергийна стойност 1140 kcal. Има 3 големина на опаковката, съдържащи следните обеми: 1000, 1500 и 2000 ml. Показан за парентерално хранене при възрастни и деца над 2 г.

OLIMEL N7E® (АТС код: B05BA10) (Baxter d.o.o.) – трикомпонентни смеси за i.v. инфузия в многопластови пластмасови трикамерни сакове. Всеки сак се състои от три отделения (камери). След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 40 g, аминокиселини – 44.3 g, азот – 7 g, глюкоза 140 g и електролити (фосфати, ацетати) с енергийна стойност 1140 kcal. Има 3 големина на опаковката, съдържащи следните обеми: 1000, 1500 и 2000 ml. Показан за парентерално хранене при възрастни и деца над 2 г.

OLIMEL N9® (АТС код: B05BA10) (Baxter d.o.o.) – трикомпонентни смеси за i.v. инфузия в многопластови пластмасови трикамерни сакове. Всеки сак се състои от три отделения (камери). След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 40 g, аминокиселини – 56.9 g, азот – 9 g, глюкоза 110 g и електролити (фосфати, ацетати) с енергийна стойност 1070 kcal. Има 3 големина на опаковката, съдържащи следните обеми: 1000, 1500 и 2000 ml. Показан за парентерално хранене при възрастни и деца над 2 г.

PERIOLIMEL N4E® (АТС код: B05BA02) (Baxter d.o.o.) – инфузионна емулсия в трикамерни пластмасови сакове от 1000 ml (оп. 6 бр.), 1500 ml (оп. 4 бр.), 2000 ml (оп. 4 бр.) и 2500 ml (оп. 2 бр.). След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: липиди – 30 g, аминокиселини – 25.3 g, азот – 4 g, глюкоза 75 g и електролити (натрий, калий, магнезий, калций, фосфати, ацетати) с енергийна стойност 700 kcal. Показан за парентерално хранене на възрастни и деца над 2 г.

SMOFKABIVEN CENTRAL EMULSION® (АТС код: B05BA10) (Фрезениус Каби България ЕООД) – разтвор за i.v. инфузия съответно от 493 ml (оп. по 1 и 6 бр.), 986 ml (оп. по 1 и 4 бр.), 1477 ml (оп. по 1 и 4 бр.), 1970 ml (оп. по 1 и 2 бр.) ml и 2463 ml (оп. по 1 и 2 бр.) в трикамерна система от сакове. След смесване на трите камери крайната смес в 1000 ml съдържа: аминокиселини 51 g, азот 8 g, електролити (натрий, калий, магнезий, калций, фосфат, цинк, сулфат, хлорид, ацетат), въглехидрати (глюкоза) 127 g и мазнини 38 g с енергийно съдържание около 1100 kcal.

В отделните сакове, чийто общ обем е 986 ml, се съдържат: разтвор на аминокиселини 500 ml (= аминокиселини 50 g, респ. азот 8 g), глюкоза 42% 298 ml (= глюкоза 125 g) и липидна емулсия 188 ml (липиди 38 g). В този инфузионен разтвор няма електролити. Енергийно му съдържание е 1100 kcal, осмоляритета 1300 mosmol/l и pH 5,6. Лекарственият продукт е показан за *парентерално хранене на възрастни пациенти* чрез i.v. инфузия. След смесване съдържанието на трите камери продуктът има вид на бяла емулсия. ДД се определя индивидуално, съобразно клиничното състояние на пациента и неговата т.м. Дневните нужди варират от 200 до 150 mg азот/kg, респ. от 600 до 900 mg аминокиселини/kg при нормален хранителен статус или при състояние на лек катаболитен стрес. При умерен до тежък метаболитен стрес, със или без недохранване, ДД е близо два пъти по-голяма. Максималната скорост на инфузията за глюкозата е 250 mg/kg/h, за аминокиселините 100 mg/kg/h и за мазнините 150 mg/kg/h. Скоростта на инфузията не трябва да превишава 2 ml/kg/h.

SMOFKABIVEN PERIPHERAL EMULSION® (АТС код: B05BA10) (Фрезениус Каби България ЕООД) – инфузионен разтвор 1206 ml в трикамерен вътрешен сак и външна опаковка (оп. 1 бр.).

В отделните сакове, чийто общ обем е 1206 ml, се съдържат: *разтвор на аминокиселини с електролити* 380 ml (= аминокиселини 38 g, респ. азот 6,2 g), глюкоза 13% 656 ml (= глюкоза 85 g) и липидна емулсия 170 ml (липиди 34 g). Енергийно му съдържание е 800 kcal, осмоляритета 850 mosmol/l и pH 5,6. Лекарственият продукт е показан за *парентерално хранене на възрастни пациенти* посредством венозна инфузия. След смесване съдържанието на трите камери продуктът има вид на бяла емулсия. ДД се определя индивидуално, съобразно клиничното състояние на пациента и неговата т.м. Дневните нужди варират от 200 до 150 mg азот/kg, респ. от 600 до 900 mg аминокиселини/kg при нормален хранителен статус или при състояние на лек катаболитен стрес. При умерен до тежък метаболитен стрес, със

или без недохранване, ДД е близо два пъти по-голяма. Максималната скорост на инфузията за глюкозата е 250 mg/kg/h, за аминокиселините 100 mg/kg/h и за мазнините 150 mg/kg/h. Скоростта на инфузията не трябва да превишава 3 ml/kg/h.

B05B Разтвори за i.v. приложение

B05BB Разтвори, повлияващи електролитния баланс

HARTMANN (АТС код: B05BB01)

●**Hartmann Braun**[®] (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия в бутилки от 500 и 1000 ml (оп. по 10 бр.).
●**Ringer Lactate Baxter**[®] (Baxter d.o.o.) – разтвор за i.v. инфузия в пластмасов сак по 250 ml (оп. по 1, 30 и 36 бр.), 500 ml (оп. по 1 и 24 бр.) и 1000 ml (оп. по 1 и 12 бр.). В 1000 ml разтвор се съдържат: Natrii lactas 3,2 g/l, Natrii chloridum 6 g/l, Kalii chloridum 0,4 g/l, Calcii chloridum 0,27 g/l. ●**Sterofundin ISO**[®] (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия в пластмасов сак по 250 ml (оп. по 1 и 10 бр.), 500 ml (оп. по 1 и 10 бр.) и 1000 ml (оп. по 1 и 6 бр.). Съставът и съотношението на електролитите в разтвора на Хартман е близко до това на *екстрацелуларната течност*.

Показания: Загуба на вода и електролити, предизвикана от дехидратация, изгаряне, остра чревна непроходимост, шок.

Приложение. Разтворът на Хартман се въвежда *венозно капково* в следните ориентировъчни дози: за деца с т.м. 2–10 kg – 125 ml; 10–40 kg – 350 ml; за възрастни (60 kg) – 700 ml. При *изгаряне* препаратът се прилага в доза 1,5 ml/kg, умножена по процента обгорената т.п., като се комбинира с 5% глюкоза. МДД за възрастни е 3000 ml i.v. капково.

Нежелани реакции: Хипернатриемия, хиперкалциемия, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Хиперкалиемия, олигурия, анурия, БН; комедикация с тетрациклини.

IONOLYTE[®] (АТС код: B05BB01) (Фрезениус Каби България ЕООД) – електролитен разтвор за i.v. инфузия в инфузионни сакове и бутилки от 500 ml (оп. по 10 и 20 бр.) и 1000 (оп. 10 бр.). Съдържа следните йони: натриеви – 137 mmol/l, калиеви – 4 mmol/l, магнезиеви – 1,5 mmol/l, хлоридни – 110 mmol/l и ацетатни – 34 mmol/l. Има осмоларитет 286,5 mOsmol/l и pH от 6,9 до 7,9.

Показания: За екстрацелуларна дехидратация, независимо от причината (повръщане, диария, фистули); хиповолемия, независимо от причината (хеморагичен шок, пероперативна загуба на вода и електролити), лека метаболитна ацидоза).

Приложение: За временно възстановяване на кръвния обем е нужен обем 3 до 5 пъти по-голям от този на загубената кръв. Препоръчителните ДД за деца над 12 г., възрастни и ПНВ са от 500 до 3000 ml. При деца от 28 дни до 11 мес. ДД Ионалайт е 20 до 100 ml/kg. При продължителна терапия (извън острите загуби на течности) при възрастни скоростта на i.v. инфузия е най-често 40 ml/kg/24 h, а при деца тя е средно 5 ml/kg/h.

Предупреждения: Не се препоръчва комедикация на Ионалайт с ГКС, МКС, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, АТ₁ блокери, такролимус, циклоспорин, суксаметоний, курареподбни средства.

Нежелани реакции: Хиперхидратация, белодробен оток, сърдечна недостатъчност, периферни отоци, флебит, фебрилитет, понижаване на хематокрита. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към компонентите на продукта, хиперхидратация (белодробен оток или застойна сърдечна недостатъчност), тежка БН, метаболитна алкалоза, хиперкалиемия.

PLASMA-LYTE[®] (АТС код: B05BB01) (Baxter AG) – електролитен разтвор за венозна инфузия в пластмасови сакове по 50, 100, 150, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа натриеви, калиеви магнезиеви, ацетатни и глюконатни йони. Показан е за възстановяване обема на течностите след изгаряне, травма, фрактура, перитонеално възпаление, инфекции, хеморагичен шок, лека до умерена метаболитна ацидоза, нарушен лактатен метаболизъм. На юноши, възрастни и ПНВ се дозира по 3000 ml/24 h.

PLASMA-LYTE[®] 148 (pH 7.4) (АТС код: B05BB01) (Baxter d.o.o.) – електролитен разтвор за венозна инфузия в пластмасови сакове по 50, 100, 150, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа натриеви, калиеви магнезиеви, ацетатни и глюконатни йони. Показан е за възстановяване обема на течностите след изгаряне, травма, фрактура, перитонеално възпаление, инфекции, хеморагичен шок, лека до умерена метаболитна ацидоза, нарушен лактатен метаболизъм. На юноши, възрастни и ПНВ се дозира по 3000 ml/24 h.

PLASMA VOLUM REDIBAG[®] (АТС код: B05BB01) (Baxter AG) – електролитен разтвор за венозна инфузия в пластмасови сакове по 500 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа натриеви, калиеви магнезиеви, хлорни и ацетатни йони. Показан е за лечение на тежка или манифестна хиповолемия и хиповолемичен шок. Първите 10 до 20 ml се вливат бавно и при внимателно наблюдение на пациента за възможно най-ранно откриване на анафилактични прояви. На болни с хиповолемичен шок препаратът се влива в доза до 20 ml/kg/h. МДД е 50 ml/kg (= 3500 ml за 70-килограмов пациент).

RINGER – INN (АТС код: B05BB01)

●**Ringer Baxter**[®] (Baxter d.o.o.) – разтвор за i.v. инфузия по 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ●**Ringer Biopharm**[®] (Биофарм Инженеринг АД) – разтвор за i.v. инфузия по 100, 250, 500 и 1000 ml в пропиленови сакове (оп. по 1 бр.). ●**Ringer Braun**[®] (Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия по 500 и 1000 ml (оп. по 10 бр.). Представлява електролитен изотоничен разтвор с pH от 5 до 7,5, съдържащ в 1000 ml: Natrii chloridum 8,6 g; Kalii chloridum 0,3 g; Calcii chloridum 0,3 g, или 147 mmol Na⁺, 4 mmol K⁺, 2,5 mmol Ca²⁺ и 156 mmol Cl⁻.

Показания: Заместване на водните и електролитните загуби при невъзможност да се приемат течности през устата; дехидратация, обилно потене, изгаряне, шок.

Приложение. Рингеровият разтвор се въвежда *венозно капково* в следните ориентировъчни ДД: за малки деца (2–10 kg) – 125 ml; по-големи деца (10–40 kg) – 350 ml; *възрастни* (60 kg) – 700 ml. МДД рингеров разтвор за възрастни е 3000 ml i.v. капково.

Взаимодействия: Може да се комбинира с други плазмозаместващи лекарства, кръв и плазма. **Нежелани реакции:** Отоци при предозиране; *in vitro* несъвместимост с тетрациклини.

TROMETAMOL – INN (АТС код: B05BB03)

● **Trometamol compositum*** (Berlin-Chemie AG) – банки 500 ml (оп. 1 бр.). В 1000 ml има трометамол 36,3 g; натриев хлорид 1,75 g; калиев хлорид 370 mg, оцетна киселина 6,2 g и сорбитол 50 g; електролити: Na⁺ 30 mmol/l, K⁺ 5 mmol/l, Cl⁻ 35 mmol/l и CH₃COO⁻ 100 mmol/l. pH на разтвора е 8,1–8,8, осмоларитет – 927 mosm/l, общото съдържание на азот е 6,77 g/l, а калоричността – 378 kcal/l. ▲ Представлява буферен разтвор, изотоничен с кръвта и съдействащ за коригиране на нарушеното алкално-киселинно равновесие в организма.

Показания: *Метаболитна ацидоза*, остро барбитурово или салицилово отравяне.

Приложение: Въвежда се само *венозно капково* в доза 2 до 3 ml/kg/h за възрастни.

Нежелани реакции: При увеличаване на дозата над 8 ml/kg/h се наблюдават токсични прояви (хипотензия, потискане на дишането, хипогликемия, хипокалиемия, хипохлоремия). **Противопоказания:** Алкалоза, анурия, белодробен емфизем, свръхчувствителност към сорбитол, метанолово отравяне, хиперхидратация, БН, хипокалиемия, олигурия.

B05BC Разтвори, предизвикващи осмотична диуреза

MANNITOL – INN (АТС код: B05BC01)

● **Mannitol B. Braun 15%** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия 15% 500 ml в полиетиленова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Mannitol Baxter 10%** (Baxter d.o.o.) – инфузионен разтвор 10% в стъклени или пластмасови бутилки от 250 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Mannitol Biopharm 10%** („Биофарм Инженеринг“ АД) – инфузионен разтвор 10% в полипропиленов сак с обем 500 ml (оп. по 1 бр.). ● **Mannitol Biopharm 15%** („Биофарм Инженеринг“ АД) – инфузионен разтвор 15% в полипропиленов сак с обем 500 ml (оп. по 1 бр.). *Манитоловите разтвори се съхраняват на тъмно, при температура от 10 до 15°C.* ▲ При венозно приложение хипертоничните манитолови разтвори (10–20%) имат силен осмодиуретичен ефект. След орално приложение манитолът не се резорбира и действа лаксативно. При i.v. приложение той не се метаболизира. След филтриране в гломерулите се реабсорбира в бъбречните тубули, поради което създава високо осмотично налягане и предизвиква екскреция на изоосмотичен еквивалент вода, бедна на соли. По същия осмотичен механизъм се засилва диурезата при болни от ЗД във връзка с глюкозурията. Манитолът засилва бъбречния кръвоток с около 30%. Не повлиява синтеза на ренин. Той не преодолява тъканните бариери (ХЕБ, плацентарна). Не прониква в очната ябълка и по осмотичен механизъм понижава ВОН, а също – повишеното вътречерепно налягане.

Показания: Включва се в *комплексната терапия* на мозъчния оток, остри отравяния (с барбитурати, салицилати, бромиди и други лекарства, екскретирани се предимно с урината); начални форми на остра БН, ХБН, глаукома; *профилактично* за предотвратяване развитието на исхемия на бъбреците, свързана с анурия при големи хирургични операции с изкуствено (екстракорпорално) кръвообращение, травматичен шок, постоперативен шок, хеморагии; *с диагностична цел* (манитолов тест) – за определяне функционалното състояние на бъбреците.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Манитолът се въвежда *венозно-струйно или капково* в доза 0,5–1,5 g/kg. Двадесет процентовите разтвори може да изкристализират. В този случай те *ex tempore* трябва да се темперират на водна баня до пълно разтваряне на манитоловите кристалчета. При операции с екстракорпорално кръвообращение *ex tempore* се поставят 20–40 g манитол в апарата преди началото на инфузията. За профилактика на функционална БН преди големи хирургични операции на възрастни 10% манитол се инфузира i.v. венозно в продължение на 3–4 дни в ДД 250–500 ml. За определяне на функционалното състояние на бъбреците двукратно венозно се въвеждат през 3 h по 75 ml 15–20% манитол. Ако получената диуреза е под 40 ml/min, допълнително се въвеждат 250 ml манитол. Ако и след трето въвеждане на диурезата е по-ниска от 40 ml/min, по-нататъшното въвеждане на манитол се спира.

Нежелани реакции: Във високи дози манитолът извлича вътреклетъчна течност и увеличава обема на циркулиращата кръв. При *предозиране* той предизвиква диспептични смущения и халюцинации. **Противопоказания:** Сърдечна декомпенсация, белодробен оток, черепно-мозъчни травми (поради повишаване пропускливостта на ХЕБ).

B05D Разтвори за перитонеална диализа

B05DA Изотонични разтвори за перитонеална диализа

DIANEAL PD4 (АТС код: B05DA00)

● **Dianeal PD4® Glucose 1,36%** (Baxter AG) – разтвор за перитонеална диализа в херметично затворени поливинилхлоридни сакове с вместимост 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 и 5000 ml (оп. по 1 бр. в полипропиленова торбичка с висока плътност). ● **Dianeal PD4® Glucose 2,27%** (Baxter AG) – разтвор за перитонеална диализа в херметично затворен поливинилхлоридни сакове с вместимост 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 и 5000 ml (оп. по 1 бр. в полипропиленова торбичка с висока плътност). ● **Dianeal PD4® Glucose 3,86%** (Baxter AG) – разтвор за перитонеална диализа в херметично

затворен поливинилхлоридни сакове с вместимост 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 и 5000 ml (оп. по 1 бр. в полипропиленова торбичка с висока плътност). В табл. B12 е даден състава на трите вида глюкозно-електролитни разтвори.

Таблица B12. Качествен и количествен състав на 1000 ml Dianeal PD4

	Dianeal 1,36%	PD4 Glucose	Dianeal 2,27%	PD4 Glucose	Dianeal 3,86%	PD4 Glucose
Glucose monohydrate	13,6 g		22,7 g		38,6 g	
Sodium chloride	5,4 g		5,4 g		5,4 g	
Sodium lactate	4,5 g		4,5 g		4,5 g	
Calcium chloride	0,184 g		0,184 g		0,184 g	
Magnesium chloride	0,051 g		0,051 g		0,051 g	
Осмоларитет	344 mOsm/l		395 mOsm/l		483 mOsm/l	
pH	5,5		5,5		5,5	

Показания: Остра или ХБН, тежка водна задръжка, електролитен дисбаланс, лекарствени отравяния, ако не се разполага с по-добра алтернатива.

Приложение: Само i.p.. Обикновено се препоръчват от 3 до 5 цикъла на ден с разтвор в обем от 1500 до 3000 ml.

Противопоказания: Скоро прекарана коремна операция, СЧ заболявания.

EXTRANEAL® (АТС код: B05DA00) (Baxter Healthcare SA) – разтвор за перитонеална диализа по 1500, 2000 и 2500 mL в PVC сакове (оп. по 1 бр.). Продуктът съдържа: икодекстрин 75 g/L, натриев хлорид 5.4 g/L, натриев S-лактат 4.5 g/L, калциев хлорид 0.257 g/L и магнезиев хлорид 0.051 g/L.

EXTRANEAL CLEAR-FLEX® (АТС код: B05DA00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа по 1500, 2000 и 2500 mL в херметически запечатани сакове от коекструдирани полиетиленови, полиамидни и полипропиленови материали (оп. по 1 бр.). Продуктът съдържа: икодекстрин 75 g/L, натриев хлорид 5.4 g/L, натриев S-лактат 4.5 g/L, калциев хлорид 0.257 g/L и магнезиев хлорид 0.051 g/L. Осмоларитет 284 милиосмола/литър.

PERITODIAL DUO GLUCOSE® 1,36% (АТС код: B05DA00) („Биофарм Инженеринг“ АД) – разтвор на глюкоза 1.36 об% за перитонеална диализа в двукамерен пластмасов сак: малка камера А с обем 725 ml и голяма камера В с обем 1275 ml.

PERITODIAL DUO GLUCOSE® 2,27% (АТС код: B05DA00) („Биофарм Инженеринг“ АД) – разтвор на глюкоза 2.27 об% за перитонеална диализа в двукамерен пластмасов сак: малка камера А с обем 725 ml и голяма камера В с обем 1275 ml.

PERITODIAL DUO GLUCOSE® 3,86% (АТС код: B05DA00) („Биофарм Инженеринг“ АД) – разтвор на глюкоза 3.86 об% за перитонеална диализа в двукамерен пластмасов сак: малка камера А с обем 725 ml и голяма камера В с обем 1275 ml.

B05DB Хипертонични разтвори за перитонеална диализа

AMINODIAL 1,1% BIOPHARM® (АТС код: B05DB00) („Биофарм Инженеринг“ АД) – разтвор 2000 ml в полипропиленов сак Propylflex® Tubular PP.

FRISIOSOI 1.5% Glucose/1.25 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака), 2500 ml (4 сака) и 3000 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.2573 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.1017 g и глюкозамонихидрат 16.5 g.

FRISIOSOI 1.5% Glucose/1.75 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака) и 2500 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака) и 6000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.1838 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.1017 g и глюкозамонихидрат 16.5 g.

FRISIOSOI 2.3% Glucose/1.25 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака), 2500 ml (4 сака) и 3000 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака) и 6000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.1838 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.1017 g и глюкозамонихидрат 25 g.

FRISIOSOI 2.3% Glucose/1.75 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака) и 2500 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака) и 6000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се

съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.2573 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.1017 g и глюкозамонихидрат 25 g.

FRISIOSOI 4.25% Glucose/1.25 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака), 2500 ml (4 сака) и 3000 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.1838 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.1017 g и глюкозамонихидрат 46.75 g.

FRISIOSOI 4.25% Glucose/1.75 mmol/l Calcium® (АТС код: B05DB00) („Фармалог“ ЕООД) – разтвор за перитонеална диализа. Отпуска се в сакове от полиолефиново фолио в системата *stay save* съответно по 1500 ml (6 сака), 2000 ml (4 сака) и 2500 ml (4 сака) и в системата *sleep save* съответно по 5000 ml (2 сака) и 6000 ml (2 сака). В 1 L разтвор се съдържат: натриев хлорид 5.786 g, натриев лактат 7.85 g, калциев хлорид дихидрат 0.2573 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.56.75 g и глюкозамонихидрат 46.75 g.

NUTRINEAL PD4® with 1,1% aminoacids (АТС код: B05DB00) (Baxter d.o.o.) – аминокиселинен разтвор 1,1% за перитонеална диализа в прозрачни поливинилхлоридни сакове с обем 500, 1000, 1500, 2000, 2500 и 3000 ml (оп. по 1 бр.). В 1000 ml се съдържат: тирозин 300 mg, триптофан 270 mg, фенилаланин 570 mg, треонин 646 mg, серин 510 mg, пролин 595 mg, глицин 510 mg, аланин 951 mg, валин 1393 mg, метионин 850 mg, изолевцин 850 mg, левцин 1020 mg, лизин 955 mg, хистидин 714 mg, аргинин 1071 mg, калций хлорид 184 mg, магнезиев хлорид 51 mg, натриев лактат 4480 mg и натриев хлорид 5380 mg. Nutrinelal PD4 е показан за лечение на малнотриция (стойности на албумина под 35 g/l) при пациенти с БН, при които се провежда лечение чрез перитонеална диализа. Nutrinelal PD4 се прилага само i.p. с помощта на специален катетър, поставен в перитонеалната кухина на пациента и подходяща система, която свързва сака с разтвора с катетъра. Преди приложението разтворът трябва да се затопли до т.т. и да се отстрани второто прозрачно защитно фолио на сака. Препоръчаното денонощно количество притеини при възрастни на перитонеална диализа е от 1,2 до 1,3 g/kg, а за деца е от 2 до 3 g/kg. По-високи ДД протеини може да са нужни при катаболитни нарушения. Един сак от 2 литра Nutrinelal PD4 с концентрация 1,1% аминокиселини осигурява 22 g аминокиселини, което е еквивалентно на 300 mg/kg/24 h за възрастен пациент с т.м. 70 kg. Nutrinelal PD4 е противопоказан при скоро прекарана коремна операция, СЧ заболявания, уремия по-висока от 38 mmol/l (2,4 g/l).

NUTRINEAL PD4® with 1,1% aminoacids Clear-Flex (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – аминокиселинен разтвор 1,1% за перитонеална диализа в прозрачни поливинилхлоридни сакове с обем 2000 и 2500 ml (оп. по 1 бр.).

PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX CLEAR-FLEX GLUCOSE 13.6 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерен сак, чиято горна камера има отвор за инжектиране (предназначен за добавяне на лекарствени продукти към глюкозния разтвор), а долната камера е със специален конектор за свързване към сета за перитонеална диализа. Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 15 g (= безводна глюкоза 13.6 g), натриев хлорид 5.67 g, калциев хлорид дихидрат 0.257 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.12 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буферизиран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично pH и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка.

PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX CLEAR-FLEX GLUCOSE 22.7 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерен сак, чиято горна камера има отвор за инжектиране (предназначен за добавяне на лекарствени продукти към глюкозния разтвор), а долната камера е със специален конектор за свързване към сета за перитонеална диализа. Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 25 g (= безводна глюкоза 22.7 g), натриев хлорид 5.67 g, калциев хлорид дихидрат 0.257 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.12 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буферизиран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично pH и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка.

PHYSIONEAL 35 CLEAR-FLEX CLEAR-FLEX GLUCOSE 38.6 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерен сак, чиято горна камера има отвор за инжектиране (предназначен за добавяне на лекарствени продукти към глюкозния разтвор), а долната камера е със специален конектор за свързване към сета за перитонеална диализа. Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 42.5 g (= безводна глюкоза 38.6 g), натриев хлорид 5.67 g, калциев хлорид дихидрат 0.257 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.12 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки

електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буфериран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично рН и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка.

PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 13.6 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерни поливинилхлоридни сакове (оп. по 1, 3 и 5 бр. плюс конектори). Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 15 g (= безводна глюкоза 13.6 g), натриев хлорид 5.38 g, калциев хлорид дихидрат 0.184 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.68 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буфериран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично рН и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка. Числото „40“ в наименованието на продукта означава концентрацията на буфера в разтвора (15 mmol/l лактат + 25 mmol/l бикарбонат = 40 mmol/l).

PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 22.7 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерни поливинилхлоридни сакове (оп. по 1, 3 и 5 бр. плюс конектори). Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 25 g (= безводна глюкоза 22.7 g), натриев хлорид 5.38 g, калциев хлорид дихидрат 0.184 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.68 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буфериран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично рН и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка. Числото „40“ в наименованието на продукта означава концентрацията на буфера в разтвора (15 mmol/l лактат + 25 mmol/l бикарбонат = 40 mmol/l).

PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 38.6 mg/ml (АТС код: B05DB00) (Бакстер България ЕООД) – разтвор на глюкоза за перитонеална диализа в двукамерни поливинилхлоридни сакове (оп. по 1, 3 и 5 бр. плюс конектори). Обемът на разтвора след смесване съдържимото на двете камери е съответно 1500, 2000, 3000, 4500 и 5000 ml. След смесване в 1000 ml от крайния разтвор се съдържат: глюкоза монохидрат 42.5 g (= безводна глюкоза 38.6 g), натриев хлорид 5.38 g, калциев хлорид дихидрат 0.184 g, магнезиев хлорид хексахидрат 0.051 g, натриев бикарбонат 2.10 g и разтвор на натриев S-лактат 1.68 g. Продуктът е показан за провеждане на терапия посредством перитонеална диализа при остра или ХБН, тежка задръжка на течности, тежки електролитни нарушения, отделящи се чрез диализа лекарства в случай на отравяне с тях. PHYSIONEAL 35 е буфериран с бикарбонат и лактат, поради което има физиологично рН и е подходящ при пациенти, при които разтворите, съдържащи само лактатен буфер, причиняват СЧ дискомфорт и коремна болка. Числото „40“ в наименованието на продукта означава концентрацията на буфера в разтвора (15 mmol/l лактат + 25 mmol/l бикарбонат = 40 mmol/l).

B05C Иригационни разтвори

B05CB Солеви разтвори

ADDAVEN® (АТС код: B05XA31) (Фрезениус Каби България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 10 ml в ампули (оп. 20 бр.). Продуктът съдържа хром 1 mcg, мед 38 mcg, желязо 110 mcg, манган 5.5 mcg, йод 13 mcg, флуор 95 mcg, молибден 1.5 mcg, селен 7.9 mcg и цинк 7.7 mcg; натрий 120 mcg и калий 3.9 mcg. Има осмоларитет 3100 mosmol/l и рН – 2.5.

Показания: За посрещане на основните до умерено повишени нужди от микроелементи при i.v. хранене.

Приложение: Препоръчителната ДД Адавен при възрастни е 10 ml, а при деца > 15 г. е 0,1 ml/kg.

Предупреждения: Необходима е адаптация на ДД при пациенти с УЧФ или УБФ.

Нежелани реакции: Не се съобщава за НЛР след използване на Адавен. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, състояния на пълна жлъчна обструкция, хемохроматоза, болест на Wilson, деца с т.м. < 15 kg.

SODIUM CHLORIDE (вж. гл. B05XA)

B05CX Други иригационни разтвори

DEXTROSE – Ph. Eur. (АТС кодове: B05CX01 и V06DC01)

● **Glucose 5% Baxter®** (Baxter d.o.o) – разтвор за i.v. инфузия 10% в пластмасови сакове по 50 ml (оп. по 1, 50 и 80 бр.), 100 ml (оп. по 1, 50 и 60 бр.), 250 ml (оп. по 1, 30 и 36 бр.), 500 ml (оп. по 1, 20 и 24 бр.) и 1000 ml (оп. по 1, 10 и 12 бр.). ● **Glucose 10% Baxter®** (Baxter d.o.o) – разтвор за i.v. инфузия 10% в пластмасови сакове по 250 ml (оп. по 1, 30 и 36 бр.), 500 ml (оп. по 1, 20 и 24 бр.) и 1000 ml (оп. по 1, 10 и 12 бр.). ● **Glucose Biopharm® 5%** (Биофарма-Инженеринг АД) – разтвор 5% за i.v. инфузия в пропиленови сакове по 100, 250, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ● **Glucose Braun® 5%** (B. Braun

Melsungen AG) – разтвор 5% за i.v. инфузия в полиетиленови ампули по 10 ml (оп. по 1 и 10 бр.), в стъклени бутилки по 100 ml (оп. по 1 и 20 бр.) и полиетиленови бутилки по 250, 500 и 1000 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Glucose Braun® 10%** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор 5% за i.v. инфузия в полиетиленови бутилки по 250, 500 и 1000 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Glucose Sopharma®** (Софарма АД) – разтвор за i.v. инфузия с концентрации 10%, 25% и 40% в стъклени ампули по 10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ▲ При окисление на глюкозата (**декстроза**) в тъканите се освобождава енергия, необходима за осъществяването на редица функции на организма. Изотоничният разтвор (5%) на глюкоза действа плазмозаместващо при i.v. въвеждане, а хипертоничните глюкозни разтвори извличат вода от тъканите, увеличават диурезата, улесняват коагулацията, повишават основната обмяна, засилват антиоксидантната функция на черния дроб.

Показания: Изотоничните водни разтвори на глюкоза (5%) се използват като разреждател на много лекарства; при дехидратация на организма, кръвотечение, шок, отравяния (с цианиди, въглероден оксид и др.) самостоятелно или в комбинация с изотоничен разтвор на натриев хлорид; СН и чернодробни заболявания; в случаите, при които естественото хранене е невъзможно. Концентрираните (10– 50%) водни разтвори на глюкоза се прилагат при белодробен оток, мозъчен кръвоизлив, уремия, остри инфекциозни заболявания (кореман тиф, пневмония, скарлатина).

Приложение. Разтворите на глюкоза се въвеждат i.v. капково. Препоръчват се следните схеми за дозиране за пациент с т.м. 70 kg: глюкоза 5% – МДД 40 ml/kg (но не повече от 2000 ml) и скорост на инфузия максимално до 7 ml/kg (= 150 k/min, респ. 450 ml/h); глюкоза 10% – МДД 40 ml/kg (но не повече от 2000 ml) и скорост на инфузия максимално до 3,5 ml/kg (= 75 k/min, респ. 225 ml/h); глюкоза 20% – МДД 35 ml/kg и скорост на инфузия максимално до 2,5 ml/kg (= 58 k/min, респ. 175 ml/h); глюкоза 25% – МДД 28 ml/kg и скорост на инфузия максимално до 2 ml/kg (= 46 k/min, респ. 140 ml/h); глюкоза 40% – МДД 17 ml/kg и скорост на инфузия максимално до 1,25 ml/kg (= 29 k/min, респ. 85 ml/h); глюкоза 50% – МДД 14 ml/kg и скорост на инфузия максимално до 1 ml/kg (= 23 k/min, респ. 70 ml/h).

Противопоказания: Хиперхидратация, хипергликемия, хипокалиемия, ацидоза, ЗД, БН, свръхчувствителност към препарата.

FRUCTOSE* (вж. гл. V06DC)

SODIUM CHLORIDE & GLUCOSE (АТС кодове: B05CX10 и V06DC01)

● **Glucosa 5% + Sodium chloratum 0.9% Biopharm®** (Биофарм инженеринг АД) – разтвор за i.v. инфузия 500 ml в полипропиленов сак (оп. 1 бр.). ● **Glucosa 5% + Sodium chloratum 0.9% i.v. inf. Bieffe** (Baxter AG) – разтвор за i.v. инфузия в стъклени флакони или пластмасови сакове по 250 ml (оп. по 1 и 30 бр.), 500 ml (оп. по 1 и 20 бр.) и 1000 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Natrium Chloride 0.9% + Glucose 5% B. Braun** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за инфузия 500 ml в полиетиленови бутилки (оп. 1 бр.). ● **Natrium Chloride 0.9% + Glucose 5% Actavis** – разтвор за инфузия 500 ml в полиетиленови бутилки (оп. 1 бр.). Тези продукти са известни още с тривиалното наименование **Serum Glucosae**. Въвеждат се венозно капково като плазмозаместващи разтвори. Прибавянето на 5% глюкоза повишава осмоларитета на разтворите при тяхното вливане, но той бързо се възстановява след метаболизирането на глюкозата. С глюкозата на организма се доставят известен брой калории.

B05X Добавки към разтвори за венозно приложение

B05XA Електролитни разтвори

MAGNESIUM SULFATE (вж. гл. A12CC)

POTASSIUM CHLORIDE (вж. гл. A12BA)

SODIUM BICARBONATE – INN (АТС код: B05XA02)

● **Sodium bicarbonate Braun® 8,4%** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 8,4% 20 ml в стъклени ампули (оп. по 5 и 10 бр.). Електролитното съдържание на разтвора е Na^+ 1 mmol/l и HCO_3^- 1 mmol/l.

Показания: За коригиране рН на кръвта при *метаболична ацидоза*; за алкализизиране на урината, напр. при отравяне с лекарства слаби киселини (барбитурати, сулфонамиди и др.).

Приложение: Прилага се под форма на i.v. капкова инфузия в доза 1,1 ml/kg или 25 k/min. Дозата, необходима за коригиране на метаболичната ацидоза, се изчислява по следната формула: количество разтвор (ml) = $\text{BE} \times \text{kg BW} \times \text{F/N}$, където BE е излишъкът от бази; BW – т.м. в kg; F – фактор зависим от възрастта (за възрастни F = 0,3; за деца е 0,4, а за новородени – 0,5) и N – нормалност на разтвора. Разтворът на натриевия хидрогенкарбонат не трябва да се смесва *in vitro* с разтвори, съдържащи калций, магнезий и фосфати. Не се препоръчва прилагането му на деца под 6 г.

Нежелани реакции: Метаболична алкалоза, хипокалиемия, отоци на краката. **Противопоказания:** Хипернатриемия, хипокалиемия, алкалоза.

SODIUM CHLORIDE – INN (АТС кодове: B05XA03, B05CB01 и V07AB00)

● **Natrii chloridum Biopharm®** (Биофарм инженеринг АД) – инжекционен разтвор 0,9% в полипропиленови инфузионни сакове с вместимост по 100, 250, 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ● **Natrium chloratum Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 0,9% в ампули по 0,5 и 1 ml (оп. по 10 и 100 бр.), 5 ml (оп. по 10 и 50 бр.) и 10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Natrium Chloride Braun®** (B. Braun Melsungen AG) – инжекционен разтвор 0,9% в полиетиленови ампули по 10 и 20 ml (оп. по 20 бр.) и в полипропиленови ампули по 10 и 20 ml (оп. по 100 бр.); разтвор за инфузия 100 ml в стъклени флакони (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Sodium chloride Baxter®** (Baxter d.o.o.) – инфузионен разтвор 0,9% в прозрачни пластмасови сакове с обем 50 ml (оп. по 1, 50 и 80 бр.), 100 ml (оп. по 1, 50 и 60 бр.), 250 ml (оп. по 1, 30 и 36 бр.), 500 ml (оп. по 1, 20 и 24 бр.)

и 1000 ml ml (оп. по 1, 10 и 12 бр.) и в прозрачни стъклени бутилки с обем 100 ml (оп. по 1 и 25 бр.), 250 ml (оп. по 1 и 30 бр.) и 500 ml (оп. по 1 и 20 бр.). ● **Sodium chloride Demo®** (Demo S.A. Pharmaceutical Industry) – инжекционен разтвор 0,9% по 5, 10 и 20 ml в полипропиленови ампули (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Sodium chloride Tchaikapharma®** («Чайкафарма» АД) – инжекционен разтвор 0,9% 10 ml в ампули (оп. по 1 и 100 бр.). ● **Serum Physiologicum®** («Авантекс» ООД) – инфузионен разтвор на натриев хлорид 0,9% в пластмасови сакове с обем 100 ml (оп. 96 бр.), 250 ml (оп. 50 бр.), 500 ml (оп. 20 бр.) и 1000 ml (оп. 12 бр.).

Приложение. Изброените лекарствени продукти представляват *стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид* (*Solutio physiologica*), който се използва за плазмозаместване. Той се въвежда венозно капково или струйно венозно и рядко – мускулно, подкожно или ректално в зависимост от стойностите на показателите на водно-електролитния баланс. Обикновено ДД е не повече от 40 ml/kg. При венозно въвеждане максималната скорост на инфузия е 180 k/min (около 550 ml/h). МДД за възрастни е 2000 ml.

Нежелани реакции: Хиперхидратация, хипокалиемия, ацидоза; при *предозиране* – солено-горчив вкус, повдигане, повръщане, мигалгии, диария, възбуда, делир, нарушения в съзнанието. При предозиране вливането се спира и се въвеждат глюкозни разтвори до 2000 ml/24 h и симптоматични лекарства. **Противопоказания:** Хипернатриемия, хиперхидратация, хипокалиемия, анурия, белодробен оток, мозъчен кръвоизлив, лечение с ГКС във високи дози.

TRACUTIL® (АТС код: B05XA00) (B. Braun Melsungen AG) – разтвор 10 ml в ампули (оп. 5 бр.). В 10 ml има 9 есенциални микроелемента (желязо, цинк, манган, мед, хром, молибден, селен, флуор и калий). Показан е за *компенсиране на дневните загуби от микроелементи при парентерално хранене*. Съдържанието на 1 ампула се добавя към аминокиселинен или глюкозен разтвор и се инфузира венозно в продължение на 6 до 8 h. За възрастни ДД е 10 ml, а за деца – 0,25 ml/kg. Противопоказан при бременност, кърмене, недоносени деца (до нормализиране на бъбречната функция).

B05XB Аминокиселини

ALANYLGLUTAMINE – INN (АТС код: B05XB02)

● **Dipeptiven®** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – разтвор 20% за i.v. инфузия във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 10 бр.). ▼ След i.v. инфузия аланилглутамин се разгражда до аминокиселините L-alanine и L-glutamine с $t_{1/2\beta}$ елиминационен полуживот от 2,4 до 3,8 min и плазмен клирънс от 1,6 до 2,7 ml/min. ▲ С Dipeptiven се доставят аминокиселините *аланин и глутамин*. Така се отстранява дефицитът на тези аминокиселини (и особено на глутамин), наблюдаван при много заболявания.

Показания: Аминокиселинен инфузионен разтвор с концентрация 200 mg/ml, показан като част от режима за i.v. парентерално хранене при *възрастни пациенти с повишен катаболизъм и/или метаболизъм*.

Приложение. Разтвори с осмоларитет над 800 mosm/l по принцип трябва да се инфузират през централен венозен катетър. ДД зависи от тежестта на катаболитното състояние и аминокиселинните нужди. При парентерално хранене МДД аминокиселини не трябва да надхвърля 2 g/kg т.м. Доставянето на аланин и глутамин не трябва да превишават 20% от общия аминокиселинен денонощен внос. Dipeptiven е концентрат за инфузионен разтвор, който не е предназначен за директно приложение. Той трябва да бъде предварително смесен със съвместим (носещ) аминокиселинен разтвор. За тази цел 1 обемна част Dipeptiven трябва да се смеси поне с 5 обемни части разтвор – носител (напр. 100 ml Dipeptiven + 500 ml аминокиселинен разтвор). Максималната концентрация по време на терапията е 3,5% от лекарственото вещество. Продължителността на лечението е до 21 дни. Препоръчва се то да започне с 1,5 до 2 ml Dipeptiven/kg/24 h (еквивалентна на 300 до 400 mg alanylglutamine/kg/24 h). За възрастен пациент с т.м. 70 kg това се равнява на 100 до 140 ml Dipeptiven. МДД Dipeptiven е 2ml/kg (респ. 400 mg/kg/alanylglutamine). За да се спази правилото доставянето на аминокиселини с препарата да представлява до 20% от общия аминокиселинен денонощен внос, трябва да се направят следните корекции във вноса на аминокиселини чрез носещия разтвор: при аминокиселинни нужди от 1,5 mg/kg/24 h с носещия разтвор се доставят 1,2 g аминокиселини/kg/24 h, а с Dipeptiven 300 mg/kg/24 h; при аминокиселинни нужди от 2 mg/kg/24 h с носещия разтвор се доставят 1,6 g аминокиселини/kg/24 h, а с Dipeptiven 400 mg/kg/24 h. Скоростта на венозната инфузия зависи от носещия разтвор. Тя не трябва да е по-голяма от 100 mg аминокиселини/kg/h.

Нежелани реакции: При правилна употреба на Dipeptiven не са наблюдавани НЛР. При предозиране се наблюдават гадене, повръщане, тръпки и инфузията трябва незабавно да бъде прекратена. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Dipeptiven, КК < 25 ml/min, тежко чернодробно увреждане, тежка катаболитна ацидоза, бременност, кърмене, деца.

ARGININE HYDROCHLORIDE – INN (АТС код: B05XB01) – разтвор 10% 500 ml в банки (оп. 1 бр.). Съдържа по 475 mmol/l водородни и хлорни йони. Има осмоларитет 950 mOsm/l. ▼ Аргининът се метаболизира в черния дроб, като освобождава водородни йони.

Показания: Тежка некомпенсирана *метаболитна алкалоза* (pH $\geq 7,55$), но само след като е била проведена оптимална терапия с натриева и калиева добавка. Може да се използва при *хипохлоремия*, а също при пациенти с относителна *ЧН*, защото аргининът свързва амоняка, образувайки урея.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Инфузира се венозно, като дозирането му се извършва по *специална формула*. Аргининът *стимулира освобождаването на GH и пролактин от хипоталамуса* и се използва за целите на *функционалната диагностика*. В този случай при възрастни той се инфузира венозно в доза 300 ml 10% разтвор/30 min, а при деца по 500 mg/kg/30 min.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето при бързо i.v. въвеждане, главоболие, повръщане, скованост, хипергликемия, хиперкалиемия, хиперхлоремия, повишаване на серумната концентрация на гастрин, метеоризъм, абдоминални болки, флебит. **Противопоказания:** Зачервяване на лицето при бързо i.v. въвеждане, главоболие, повръщане, скованост, хипергликемия, хиперкалиемия, хиперхлоремия, повишаване на серумната концентрация на гастрин, метеоризъм, абдоминални болки, флебит.

B05XC Витамини

CERNEVIT® (АТС код: B05XC00) (Baxter d.o.o.) – *лиофилизиран прах* за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон с обем 5 ml (оп. по 1, 10 и 20 бр.). В 5 ml се съдържат: ретинол 3500 UI, холекалциферол 220 UI, токоферол 10.2 mg, аскорбинова киселина 125 mg, тиамин 5.8 mg, рибофлавин 4.14 mg, пиридоксин 4.53 mg, цианкобаламин 6 mcg, фолиева киселина 414 mcg, декспантенол (витамин B₅) 16.15 mg, биотин (витамин B₈) 69 mcg и никотинамид (витамин PP) 46 mg. Съхранява се при температура под 25 °C.

Показания: За парентерално хранене на деца над 11 г. и възрастни, в случаите при които е необходима витаминна добавка.

Приложение: Леофилизатът се разтваря с 5 ml вода за инжекции, 5% глюкоза или физиологичен разтвор. Флаконът се разклаща внимателно до пълно разтваряне на леофилизата. Полученият разтвор е жълто-оранжев. ДД е 5 ml (= 1 флакон) на ден *бавно венозно (поне за 10 min)* или *се инфузира венозно*, разреден с 5% глюкоза или физиологичен разтвор. Cernevit може да бъде добавян и към разтвори за парентерално хранене, съдържащи аминокиселини, въглехидрати, липиди и електролити, но при условие че тяхната *in vitro* съвместимост и стабилност е потвърдена предварително за всеки отделен разтвор.

Взаимодействия. Пиридоксинът (витамин B₆) може да отслаби ефективността на леводOPA, която за декарбоксилирането си се нуждае от пиридоксин-зависим ензим. Фолиевата киселина може да ускори метаболизма на фенитоин, фенобарбитал и примидон. В този случай е необходимо мониториране на плазмените нива и евентуална корекция на ДД антиепилептик.

Нежелани реакции: Поради наличие на тиамин много рядко може да възникне алергична анафилактична реакция. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките (особено към тиамин – витамин B₁), кърмене (поради риск от предозиране на ретинола у новороденото), деца под 11 г.

B05Z Препарати за хемодиализа и хемофилтрация

B05ZA Концентрати за хемодиализа

1. Концентрати за ацетатна хемодиализа

ACETATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-1® (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – концентриран разтвор за ацетатна хемодиализа № 1 в пластмасови бутилки от 5000 ml.

Показания: За извършване на хемодиализа на пациенти с остра или ХБН; за хемодиализа на пациенти със ЗД с терминална ХБН (особено болни на инсулинотерапия), тъй като съдържащата се в CHD-1 глюкоза предотвратява развитието на хипогликемия.

Приложение: Дозирането се извършва чрез разреждане в хемодиализните апарати по време на хемодиализната процедура, като лекарят програмира апарата за всеки конкретен случай. Конвенционалното разреждане е 1:35 със стерилна апиrogenна вода за хемодиализа. След разреждане на CHD-1 с вода за хемодиализа в съотношение 1:35 се получава *работен разтвор* с концентрации на йони и глюкоза, посочени в табл. В13.

Таблица В13. Състав на работния разтвор, получен след разреждане на CHD-1

Йонен състав	mmol/1000 ml	mEq/1000 ml
Na ⁺	129.25	129.25
K ⁺	1.50	1.50
Mg ²⁺	0.49	0.98
Ca ²⁺	0.60	1.20
Cl ⁻	93.48	93.48
ацетатни йони	41.86	41.86
глюкоза монохидрат	13.84	

Осмоларитетът на получения *работен разтвор* е в референтните граници на нормалната плазма – 286 mOsm/l, pH 7–7.4. Времетраенето на хемодиализната процедура при пациенти с терминална ХБН е 4 h.

Взаимодействия: Възможното развитие на хипокалиемия може да провокира проявата на дигиталисова интоксикация у пациенти на лечение със СГ.

Нежелани реакции: Съдържащите се в CHD-1 ацетатни йони може да предизвикат хипотензия в хода на хемодиализната процедура. С това се свързват инциденти на главоболие след хемодиализа. **Относителни противопоказания:** Пациенти с риск от хипокалиемия (особено болни със СН на лечение с дигиталисови гликозиди); повишената чувствителност към ацетатния анион.

ACETATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-2® (АТC код: B05ZA00) (Софарма АД) – концентриран разтвор за ацетатна хемодиализа № 2 в пластмасови бутилки от 5000 ml.

Показания: Хемодиализа при пациенти с остра или ХБН, особено в случаите на бъбречна остео дистрофия.

Приложение: Дозирането се извършва чрез разреждане в хемодиализните апарати по време на хемодиализната процедура, като лекарят програмира апарата за всеки конкретен случай. Конвенционалното разреждане е 1:35 със стерилна апиrogenна вода за хемодиализа. След разреждане на CHD-2 с вода за хемодиализа в съотношение 1:35 се получава *работен разтвор* с концентрации на йони и глюкоза, посочени в табл. В14.

Таблица В14. Състав на работния разтвор, получен след разреждане на CHD-2

Йонен състав	mmol/1000 ml	mEq/1000 ml
Na ⁺	135.92	135.92
K ⁺	2.00	2.00
Mg ²⁺	0.75	1.50
Ca ²⁺	1.75	3.50
Cl ⁻	103.03	103.03
ацетатни йони	39,97	39,97

Осмоларитетът на приготвения работен разтвор е в референтните граници на плазмата – 286 mOsm/l, а стойността на pH е 7–7.4. Времетраенето на една хемодиализна процедура при пациенти с терминална ХБН обикновено е 4 h.

Взаимодействия: Хипокалиемията може да провокира проявата на дигиталисова интоксикация при лечение с дигиталисови гликозиди.

Нежелани реакции: Свързани са със съдържанието на ацетатен анион (CH₃COO⁻), който може да повлияе отрицателно вазомоторната активност, с клинична проява на артериална хипотония в хода на хемодиализата. Това е и причината за наблюдаваното в отделни случаи главоболие след хемодиализа. **Относителни противопоказания:** Рискови болни по отношение развитие на хипокалиемия (напр. сърдечно болни на дигиталисова терапия), поради относително по-ниското съдържание на K⁺ в работния разтвор – 2 mmol/l, в сравнение с CHD-3; повишена чувствителност към ацетатния анион.

ACETATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-3® (АТC код: B05ZA00) (Софарма АД) – концентриран разтвор за ацетатна хемодиализа № 3 в пластмасови бутилки от 5000 ml.

Показания: Хемодиализа при пациенти с остра или ХБН. CHD-3 е особено подходящ за пациенти с кардиални заболявания, ритъмни и/или проводни нарушения, възрастни пациенти и болни, подложени на лечение със СГ.

Приложение: Дозирането на CHD-3 се извършва чрез разреждане в хемодиализните апарати по време на хемодиализната процедура, която се програмира от лекаря за всеки отделен пациент. Конвенционалното разреждане е 1:35 с вода за хемодиализа. Възможни са процентни отклонения в рамките от 5 до 8% според конкретния клиничен статус на болния и възможностите на хемодиализния апарат. При разреждане на CHD-3 с вода за хемодиализа в съотношение 1:35 се получава следния *работен разтвор* (табл. В15):

Таблица В15. Състав на работния разтвор, получен след разреждане на CHD-3

Йонен състав	Mmol/1000 ml	mEq/1000 ml
Na ⁺	134.55–141.45	134.55–141.45
K ⁺	2.85–3.15	2.85–3.15
Mg ²⁺	0,71–0,79	1.42–1.58
Ca ²⁺	1.66–1.84	3.32–3.68
Cl ⁻	102.22–112.98	102.22–112.98
Ацетатни йони	36.10–39.90	36.10–39.90

Нежелани реакции: Често се наблюдава главоболие след хемодиализната процедура, свързано с наличието на ацетатни аниони, които в някои случаи имат негативни ефекти върху вазомоторната активност, свързани с проявата на хипотензия в хода на хемодиализната процедура. **Относителни противопоказания:** Пациенти с повишена чувствителност към ацетатния анион.

ACETATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-4® (АТC код: B05ZA00) (Софарма АД) – концентриран разтвор за ацетатна хемодиализа № 4 в пластмасови бутилки от 5000 ml.

Показания: Хемодиализа при пациенти с остра или ХБН. CHD-4 е подходящ за хемодиализа на пациенти със ЗД, усложнен с БН. Подходящ е също за диализно лечение на пациенти с нарушено хранене, циркулаторна нестабилност и болни, при които е необходима голяма ултрафилтрация.

Приложение: Дозирането на хемодиализния разтвор CHD 4 се извършва чрез разреждането в хемодиализните апарати преди или в началото на започването на хемодиализната процедура. За разреждане се използва вода за хемодиализа. Съотношението на CHD-4 и водата е 1:35. *Електролитният състав* на лекарствените вещества в получения работен разтвор е следният (табл. В16):

Таблица В16. Състав на работния разтвор, получен след разреждане на CHD-4

Ионен състав	mmol/1000 ml
Na ⁺	138,00
K ⁺	3,0
Ca ²⁺	1,75
Mg ²⁺	0,65
Cl ⁻	108,1
Ацетатни йони	38,00

Осмоларитетът на работния разтвор е 285 mOsm/L, а pH е 7–7,4. Честотата на провежданите хемодиализи е в зависимост от състоянието на пациентите и се определя от специалистите по хемодиализа. Тя може да бъде до 3 пъти седмично по 4 h всяка.

Взаимодействия: Лекарствата с малка м. м., голяма водоразтворимост, малък обем на разпределение, нисък процент на СПП и висок бъбречен клирънс могат да бъдат отделени от организма чрез хемодиализа в най-голяма степен. Аминогликозидите в значителна степен могат да бъдат елиминирани посредством хемодиализата, което ще изисква повишаване на дозировките, за да се възстановят техните ТПК. АСЕ инхибиторите могат да бъдат елиминирани чрез хемодиализа. Лекарства, за които не е проучено влиянието на хемодиализата върху техните плазмени концентрации, като правило, се назначават в поддържащи дози след проведената хемодиализа.

Нежелани реакции: По време на хемодиализата може да се наблюдават повдигане, повръщане, хипотония, мускулни крампи. След проведената хемодиализна процедура могат да се появят главоболие (свързано с вазодилатиращата и кардиодепресивната активност на ацетатните аниони), тромбоза, хеморагии, инфекции. В резултат на дългогодишна хемодиализа може да се наблюдава ускоряване развитието на атеросклероза, амилоидоза и бъбречна кистозна болест. **Относителни противопоказания:** Повишена чувствителност към ацетатни йони.

2. Концентрати за бикарбонатна хемодиализа

ACID BICARBONATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-A12® (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – кисел концентрат за бикарбонатна хемодиализа в пластмасови бутилки от 5000 ml. Съставът на разтвора е посочен в табл. В17.

Таблица В17. Електролитен състав на CHD-A12

Йони	g/1000 ml	mmol/1000 ml
Na ⁺	82.89	3605.51
K ⁺	2.74	70.07
Mg ²⁺	0.42	17.27
Ca ²⁺	2.46	61.38
Cl ⁻	135.88	3832.68
Оцетна киселина	6.31	105.17

Показания: Остра или ХБН.

Приложение: Дозирането на CHD-A12 се извършва чрез разреждане в хемодиализни апарати по време на хемодиализата. При разреждането на 1000 ml CHD-A12 с 32.775 литра вода за хемодиализа и 1.225 литър 8,4% основен концентрат за бикарбонатна хемодиализа се получава готов за употреба диализен разтвор, чийто осмоларитетът е в референтните граници на плазмата – 286 mOsm/l, а стойността на pH е 7–7,4. Приложението на получените разтвори се извършва в хемодиализен център с хемодиализен апарат за бикарбонатна хемодиализа и чрез хемодиализатор под лекарски контрол. Времетраенето на една хемодиализна процедура е 4 h. Хемодиализите се провеждат по схема на лечението в седмичен режим, съобразно клиничното състояние на пациентите.

Взаимодействия: Бикарбонатната хемодиализа повлиява пряко алкално-киселинното равновесие на пациента, поради което при недостатъчен контрол и клинично-лабораторните показатели съществува риск за развитие на алкалоза. Необходимо е повишено внимание при приложението на морфиномиметици, поради потискане на центъра на дишането. Алкалозата може да провокира калциеви отлагания в меките тъкани. Това изисква контрол на серумните калциеви нива при лечение на съпътстващата ХБН вторична остео дистрофия с калций-съдържащи продукти, калцитриол и калцитонин.

Нежелани реакции: При предозиране (напр. при удължаване на хемодиализата или повреда на апарата) е възможно развитие на алкалоза. По принцип бикарбонатната хемодиализа се понася много по-добре от пациентите и е по-физиологична в сравнение с ацетатната хемодиализа. **Относителни противопоказания:** Метаболитна алкалоза.

ACID BICARBONATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-A13® (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – кисел концентрат за бикарбонатна хемодиализа в пластмасови бутилки от 5000 ml (табл. В18).

Таблица В18. Електролитен състав на CHD-A13

Йони	g/1000 ml	mmol/1000 ml
Na ⁺	84.50	3675.54
K ⁺	4.10	104.86
Mg ²⁺	0.42	17.28
Ca ²⁺	2.10	52.40

Cl ⁻	139.00	3920,68
CH ₃ COO ⁻	4.13	69.95

Показания: За извършване на бикарбонатна хемодиализа само в комбинация с бикарбонатен концентрат 8,4% при остра и ХБН.

Приложение: Дозирането на CHD-A12 се извършва чрез разреждане в хемодиализни апарати по време на хемодиализата. При разреждането на 1000 ml CHD-A13 с 32.775 литра вода за хемодиализа и 1.225 литър 8,4% основен концентрат за бикарбонатна хемодиализа се получава готов за употреба диализен разтвор с осмоларитет 286 mOsm/l и pH 7–7,4. Времетраенето на една хемодиализна процедура е 4 h.

Взаимодействия: Абнормната корекция на алкално-киселинното равновесие в посока на алкалоза при бикарбонатната хемодиализа може да доведе до смущения от страна на нервната система (сомнолентност, отпадналост, забавяне на дишането, особено ако се прилагат морфиномиметици, потискащи центъра на дишането). Честото развитие на алкалоза може да доведе до калциеви отлагания в меките тъкани, особено ако се прилагат без контрол лекарства за лечение на симптоматичната остеоидистрофия при ХБН.

Нежелани реакции: В хода на хемодиализната процедура е възможна проявата на главоболие, което се обяснява с наличието на ацетатни аниони в разтвора, които имат вазодилатиращ и кардиодепресивен ефект. **Противопоказания:** Метаболитна алкалоза

ACID BICARBONATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-A13,1[®] (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – кисел концентрат за бикарбонатна хемодиализа в пластмасови бутилки от 5000 ml (табл. B19).

Таблица B19. Електролитен състав на CHD-A13,1

Йони	g/1000 ml	mmol/1000 ml
Na ⁺	84.50	3675.54
K ⁺	4.10	104.86
Mg ²⁺	0.42	17.28
Ca ²⁺	2.46	61.38
Cl ⁻	139.00	3920.68
CH ₃ COO ⁻	4.13	69.95

Показания: За извършване на бикарбонатна хемодиализа в комбинация с бикарбонатен концентрат 8.4% при остра и ХБН.

Приложение: Дозирането на CHD-A13,1 се извършва чрез разреждане в хемодиализни апарати. При разреждане на 1000 ml CHD-A13,1 с 32.775 литра вода за хемодиализа и 1.225 литър 8,4% основен концентрат за бикарбонатна хемодиализа се получава готов за употреба диализен разтвор с осмоларите 286 mOsm/l и pH 7–7,4. Времетраенето на хемодиализата е 4 h.

Взаимодействия: Абнормната корекция на алкално-киселинното равновесие в посока на алкалоза при бикарбонатната хемодиализа с препарата може да предизвика нарушения от централно-нервен и периферен характер – седация, сънливост, отпадналост, забавяне на дишането, особено ако се прилагат морфиномиметици. Алкалозата може да доведе до калциеви отлагания в меките тъкани, особено ако освен бикарбонатната хемодиализа се прилагат без контрол лекарства за лечение на симптоматичната остеоидистрофия при ХБН като калций-внесащи продукти, калцитриол или калцитонин.

Нежелани реакции: В хода на хемодиализната процедура е възможна проявата на главоболие, което се обяснява с наличието на ацетатен анион в разтвора. **Противопоказания:** Метаболитна алкалоза.

ACID BICARBONATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-A14[®] (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – кисел концентрат 5000 ml за бикарбонатна хемодиализа в пластмасови бутилки (табл. B20).

Таблица B20. Електролитен състав на CHD-A14

Йони	g/1000 ml
Sodium chloride	214,8
Potassium chloride	7,82
Calcium chloride 6H ₂ O	13,45
Magnesium chloride 6H ₂ O	5,44
Acetic acid glacial	4,21
Glucosa H ₂ O	45,78

Показания: За извършване на бикарбонатна хемодиализа само в комбинация с бикарбонатен концентрат 8.4% при остра и ХБН при пациенти със или без ЗД на диализно лечение.

Приложение: Дозирането на CHD-A14 се извършва чрез разреждане в хемодиализни апарати по време на хемодиализата. При разреждането на 1000 ml CHD-A13,1 с 32.775 литра вода за хемодиализа и 1.225 литър 8,4% основен концентрат за бикарбонатна хемодиализа се получава готов за употреба диализен разтвор с осмоларитет 286 mOsm/l и pH 7–7,4. Времетраенето на една хемодиализна процедура е 4 h.

Взаимодействия: Лекарства с ниска м. м., добра водоразтворимост, малък Vd, нисък процент на СПП и висок бъбречен клирънс могат да бъдат отделени от организма чрез хемодиализа в най-голяма степен. Аминогликозидните антибиотици в значителна степен могат да бъдат елиминирани чрез хемодиализата, което изисква повишаване на дозировките при лечение с тях на пациенти на хемодиализа. Лекарствата, за които не е изследвано влиянието на хемодиализата върху техните плазмени концентрации, трябва да се назначават в поддържащи дози след провеждане на хемодиализа.

Нежелани реакции: По време на хемодиализата може да се наблюдават гадене, повръщане, хипотензия, мускулни крампи. След проведената хемодиализна процедура могат да се появят главоболие, тромбоза, хеморагии, инфекции. В резултат на продължителна хемодиализа може да се наблюдава ускоряване развитието на атеросклероза, амилоидоза и бъбречна цистична болест. **Противопоказания:** Метаболитна алкалоза.

BASIC BICARBONATE HEMODIALYSIS CONCENTRATE® 8,4% (АТС код: B05ZA00) (Софарма АД) – основен концентрат за бикарбонатна хемодиализа в пластмасови бутилки от 5000 и 6000 ml (табл. B21).

Таблица B21. Йонен състав на 8,4% основен концентрата за бикарбонатна хемодиализа

Йони	g/1000 ml	mmol/1000 ml
Na ⁺	23,00	1000,00
HCO ₃ ⁻	61,00	1000,00

Показания: Остра или ХБН.

Приложение: Дозирането на 8,4% концентрат за основна бикарбонатна хемодиализа се извършва чрез разреждане в хемодиализните апарати. *Работният физиологичен разтвор за бикарбонатна хемодиализа* се получава чрез разреждане на съответния по вид кисел концентрат за хемодиализа (CHD-A12, CHD-A13, CHD-A13,1 или CHD-A14). За тази цел 1000 ml CHD-A се разреждат 32,775 литра вода за хемодиализа и 1,225 литра 8,4% концентрат за бикарбонатна хемодиализа. Времетраенето на една хемодиализа при пациенти с ХБН е 4 h. Хемодиализите се провеждат по схема на лечението в седмичен режим, съобразно клиничното състояние на пациентите.

Нежелани реакции: Алкалоза.

B05ZB Разтвори за хемофилтрация

BIPHOSYL® (АТС код: B05ZB00) (Gambro Lundia AB) – разтвор за хемодиализа/хемофилтрация 5000 ml в пластмасов сак с две отделения (малко и голямо) (оп. по 2 бр.). Малкото отделение (250 ml) съдържа магнезиев хлорид хексахидрат – 3.05 g/l. Голямото отделение (4750 ml) съдържа: натриев хлорид – 7.01 g/l, натриев хидроген карбонат – 2.12 g/l, калциев хлорид – 0.314 g/l и динатриев фосфат дихидрат – 0.187 g/l.

Показания: Като заместителен или диализен разтвор за лечение на остро увреждане на бъбреците по време на продължителна бъбречна заместителна терапия; в подострата фаза след започване на бъбречна заместителна терапия (когато концентрациите на калий и фосфат и стойностите на pH се нормализират; когато са налице други източници на буфер; по време на регионална цитратна антикоагулация; при хиперкалциемия.

Приложение: Диапазоните на дебита на потока при употреба на Бифозил като заместителен разтвор или като диализна течност при продължителна хемодиализа и хемофилтрация за възрастни и юноши варират от 500 до 2500 ml/h, а за деца от 15 до 30 ml/h. Често използван дебит на потока при възрастни е около 2000 ml/h, което отговаря на дневно количество заместителна течност от 20 до 25 ml/kg/h.

Предупреждения: Бифозил трябва да се използва само с апарат за продължителна заместителна терапия, ако разтворът е бистър, без видими частици.

Нежелани реакции: Електролитен дисбаланс, хипотония, гадене, повръщане, мускулни спазми. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към продукта, хипокалциемия, хиперкалиемия, хиперфосфатемия.

HEMOSOL B0® (АТС код: B05ZB00) (Gambro Lundia AB) – разтвор за хемофилтрация и хемодиализа в пластмасов сак с две отделения: *малко (отделение А) с обем 250 ml и голямо (отделение В) с обем 4750 ml*. Двете отделения са разделени с чупещ се щифт или уплътнителна мембрана. Използва се като заместителен разтвор при непрекъснатата хемофилтрация и хемодиализация като диализен разтвор за непрекъснатата хемодиализа при остра БН. След смесване на двете отделения се получава разтвор със следния йонен състав: калций (1.75 mmol/l), магнезий (0.5 mmol/l), натрий (140 mmol/l), хлор (109.5 mmol/l), лактат (3 mmol/l) и хидроген карбонат (32 mmol/l). Най-често използваните обеми за заместителния разтвор при хемофилтрация и хемодиализация са: възрастни – от 500 до 1500 ml/h и деца от 15 до 20 ml/kg/h.

MULTILAC® (АТС код: B05ZB00) (Fresenius Kabi Care Deutschland GmbH) – разтвор на калий 2 mmol/l за хемофилтрация в сак от полиолефиново фолио с вместимост 5000 ml (оп. по 2 и 8 бр.).

MULTILAC POTASSIUM-FREE® (АТС код: B05ZB00) (Fresenius Kabi Care Deutschland GmbH) – разтвор за хемофилтрация без съдържание на калий в сак от полиолефиново фолио с вместимост 5000 ml (оп. по 2 и 8 бр.).

PHOXILUM® 1.2 mmol/l phosphate (АТС код: B05ZB00) (Gambro Lundia AB) – разтвор за хемодиализа и хемофилтрация в пластмасов сак с обем 5000 ml с две отделения – малко с обем 250 ml и голямо с обем 4750 ml (оп. по 1 бр.). След

приготвяне готовият за употреба разтвор в 1000 ml (съответстващи на 50 ml разтвор от малкото и 950 ml от голямото отделение) съдържа: калций 1.25 mmol/l, магнезий 0.6 mmol/l, натрий 140 mmol/l, хлорид 115 mmol/l, хидрогенфосфат 1.2 mmol/l, хидрогенкарбонат 30 mmol/l и калий 4 mmol/l.

PRISMASOL POTASSIUM® 4 mmol/l (ATC код: B05ZB00) (Gambro Lundia AB) – разтвор за хемодиализа и хемофилтрация в пластмасов сак с обем 5000 ml с две отделения – малко с обем 250 ml и голямо с обем 4750 ml (оп. по 1 бр.). След приготвяне готовият за употреба разтвор в 1000 ml (съответстващи на 50 ml разтвор от малкото и 950 ml от голямото отделение) съдържа: калий 4 mmol/l, калций 1.25 mmol/l, магнезий 0.6 mmol/l, натрий 140 mmol/l, хлорид 115 mmol/l, хидрогенфосфат 1.2 mmol/l, хидрогенкарбонат 30 mmol/l.

REGIOCIT® (ATC код: B05ZB00) (Gambro Lundia AB) – разтвор за хемофилтрация в еднокамерен сак с обем 5000 ml (оп. 2 бр.). Съдържа: *натриев хлорид* – 5.03 g/l и *натриев цитрат* – 5.29 g/l, респ. натриеви йони – 140 mmol/L, хлориди – 86 mmol/L и цитрат 18 mmol/L. Осмоларитетът на разтвора е 244 mOsmol/L, а pH е 7.4. Показан е за *продължителна бъбречна заместителна терапия посредством регионална цитратна антикоагулация*. Цитратът е подходящ в случаите, при които са противопоказани системна антикоагулация и хепарин (например при болни с повишен хеморагичен риск). *Regiocit се инфузира венозно* според дебита на кръвния поток. Дебитът за антикоагулация на извънтелесното обращение се титрира до постигане на концентрация на йонизирания калций след филтрирането в рамките на 0.25 до 0.3 mmol/L. Системната концентрация на йонизиран калций на болния трябва да се поддържа в нормални граници чрез регулиране на добавъчния калций. **(1)** Дебит на Regiocit при възрастни пациенти и юноши при продължителна вено-венозна хемофилтрация: 1 до 2.5 L/h дебит на кръвния поток между 100 и 200 ml/min. **(2)** При деца от 0 до 23 мес. целевата доза Региоцит е 3 mmol цитрат/L кръвен поток при продължителна вено-венозна хемофилтрация или хемодиафилтрация. Regiocit се инфузира с апарат за диализа в режим на разреждане преди филтрирането и при наличие на специална помпа за цитратна антикоагулация.

B06A Други хематологични препарати

B06AC Лекарства, използвани при наследствен оток

BERINERT® (ATC код: B06AC01) (CSL Behring GmbH) – прах за приготвяне на инжекционен и инфузионен разтвор 500 IU, съдържащ човешки C1-естеразен инхибитор в стъклен флакон (оп. 1 бр. с 10 ml вода за инжекции в стъклен флакон със стерилен набор за разтваряне и приложение, включващ 1 филтърно прехвърлящо изделие 20/20, 1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml, 1 набор за венепункция, 2 напоени с етанол тампона и 1 лепенка).

Показания: Профилактика и терапия на *наследствен ангиоедем* от първи и втори тип.

Приложение: За *лечение на остри пристъпи* на ангиоедем – 20 IU/kg. Готовият разтвор трябва да бъде безцветен, бистър и приготвен при спазване изискванията на производителя. Той се прилага бавно венозно или чрез инфузия (4 ml/min). За *профилактика на пристъпи* на ангиоедем преди медицински манипулации се инфузира венозно в доза 1000 IU, по-малко от 6 h преди съответната манипулация или интервенция.

Противопоказания: Свръхчувствителност към Беринерт или някое от помощните вещества.

С: СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА (CARDIOVASCULAR SYSTEM)

C01 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

➤ **Терапевтичната стратегия при застойна СН** цели намаляване на пред- и следнатоварването на сърцето и повишаване на възможностите за неговото контрахиране. Това се постига главно с помощта на АСЕ инхибитори, СГ, бета- и алфа-блокери, диуретици, органични нитрати, метаболотропни кардиопротектори и др.

C01A Сърдечни гликозиди

C01AA Дигиталисови гликозиди и техни производни

DIGOXIN – INN (АТС код: C01AA05)

● **Digoxin Richter®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 0,25 mg във флакон (оп. 50 бр.). ● **Digoxin Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 0,5 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки 0,25 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ▼ Дигоксинът е вторичен видово специфичен карденолид, изолиран от листата на *D. lanata*, с орална бионаличност 70±13%, СПП 25±5%, $t_{1/2}$ 39±13 h (при анурия – до 110 h), уринна екскреция в непроменен вид 60±11% и ТПК от 0,9 до 1,5 ng/ml. ▲ Като СГ дигоксинът блокира извънклетъчната субединица на мембранната магнезий-зависима K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатаза и намалява ефлукса на Na^+ и инфлукса на K^+ в кардиомиоцитите. Вътреклетъчната концентрация на натриеви йони се повишава, а тази на калиеви се понижава. Повишеното вътреклетъчно ниво на натриевите йони предизвиква освобождаване на калций от цистерните на ендоплазматичния ретикулум. Повишава се вътреклетъчната концентрация на свободни калциеви йони, които съкращават тропонин С и деблокират свързващите места на актина с миозина. Увеличава се силата и скоростта (dp/dt max) на сърдечните контракции и те стават по-кратки. За разлика от други лекарства кислородът в миокарда се използва по-икономично. Дигоксинът проявява по-силен *положителен инотропен ефект и сравнително по-слаб положително батмотропен ефект и отрицателен хроно- и дромотропен ефект. Увеличава диурезата*. При орално приложение кардиоинотропният му ефект се развива след 2–3 h, достига максимум след 4–6 h и се изчерпва след 6–8 h. При i.v. въвеждане той се проявява след 15–20 s и достига максимум след 2–3 h. Дигоксинът е едно от най-ефикасните средства за лечение на *предсърдно трептене*. Предизвиканото от него повишаване на вагусовата активност може да превърне предсърдното трептене в мъждене. Това се счита за успешен лечебен резултат, защото честотата на камерните съкращения по-лесно се контролира при предсърдно мъждене, отколкото при предсърдно трептене. Често при прекъсване приемането на дигоксин настъпва възстановяване на синусовия ритъм, но ако това не се получи, той трябва да се прилагат в комбинация с хинидин или прокаинамид*. Поради положителния си батмотропен ефект дигоксинът е противопоказан при камерни аритмии, защото може да превърне камерната тахикардия в камерно мъждене.

Показания: СН I–III ст., предсърдно трептене и мъждене, SV пароксизмална тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За *бързо насищане* при възрастни болни с НБФ насищащата доза дигоксин е от 8 до 12 mcg/kg венозно, разделена на 2–3 еднакви ЕД през 8 h, а ПД е от 125 до 500 mcg/24 h орално, приета наведнъж. При болни с БН насищащата доза е от 5 до 8 mcg/kg венозно, разделена на три ЕД през 8 h, а ПД се съобразява със степента на БН. Преди венозно инжектиране съдържимото на една ампула дигоксин се разрежда с 20 ml стерил физиологичен разтвор или 5% глюкоза. *Оралната насищаща доза при болни < 65 г. с НБФ* е 1 до 2 mg, но при БН, хипокалиемия, ОМИ, белодробна недостатъчност или ПНВ тя е 0,25 до 0,5 mg. Умерено бързо орално насищане се постига с 0,25 mg/8 h дигоксин преди хранене в продължение на 2–3 дни. Бавно насищане се получава с 0,25 до 0,5 mg/24 h орално в продължение на 7–10 дни. Оралната ПД дигоксин при повечето болни е 0,25 mg/24 h. При някои пациенти тя варира от 0,125 до 0,375 mg/24 h.

При *недоносени и доносени новородени* и деца с УБФ или с миокардит насищащата доза дигоксин р.о. (i.v.) е 30–50 mcg/kg/24 h, а ПД представлява 10–20% от нея. За *деца от 5 седмици до 2 г.* насищащата доза е 60 до 80 mcg/kg/24 h р.о. и 30–40 mcg/kg/24 h (i.v.). ПД представлява 20–30% от насищащата орална доза. При *деца над 2 г.* насищащата доза варира от 40 до 60 mcg/kg/24 h р.о. и от 20 до 40 mcg/kg/24 h (i.v.). ПД представлява 20–30% от насищащата орална доза.

Взаимодействие: Хинидинът намалява уринната екскреция на дигоксин и повишава неговите плазмени концентрации. При ДД 1 g р.о. хинидин плазменото ниво на дигоксин може да се увеличи 2,5 пъти. Препаратите индометацин, алпрозолам, спиронолактон, верапамил, амиодарон, пропафенон и итраконазол също повишават плазмените му нива. Калий-изчерпващите диуретици и калций-съдържащите препарати засилват терапевтичните и токсичните ефекти на дигоксин. ГКС увеличават неговата токсичност. Комедикацията с калциеви антагонисти увеличава риска от развитие на AV блок. Едновременното приложение на дигоксин със суксаметоний или адреномиметици може да предизвика поява на сърдечни аритмии. Антиацидите и йонообменните смоли (холестирамин*, колестипол*) нарушават резорбцията на дигоксин. Паратиреоидните препарати и холекалциферолът увеличават нивото на калция в кръвта и могат да повишат чувствителността на миокарда към дигоксин. Действието на дигоксина се усилва при хипокалиемия, тиреотоксикоза, хиперкалциемия. Повишен риск от дигиталисова интоксикация съществува още при едновременно

лечение с резерпин, адреномиметици (вкл. бронхоселективни), калциеви препарати, пациенти с тиреотоксикоза и др. При *магнезиев дефицит* (който се наблюдава при диабетична кетоацидоза, чернодробна цироза, алкохолизъм, хипопаратиреоидизъм, панкреатит, белтъчен недоимък, тетания, диуретична терапия, хипералдостеронизъм, бременност) се засилват действието и токсичността на СГ. При едновременно прилагане на СГ и β -блокери рискът от АВ блок се повишава, докато при комбинирането им с фенитоин не настъпват проводни нарушения. При *калиев дефицит* (който се наблюдава при свръхпродукция или предозиране на ГКС, продължителна терапия с повечето диуретици или с очистителни лекарства, лечение на диабетична кома с глюкоза и инсулин, вливане на бедни на K^+ инфузионни разтвори) се засилва аритмогенната активност на СГ. При *хиперкалиемия* (която се наблюдава по-рядко, главно при лечение със спиронолактон, при пациенти с надбъбречна или БН, хемолiza, пневмония, плеврит, вливане на големи количества K^+ с инфузионни разтвори и други калиеви препарати) терапевтичният ефект и токсичността на СГ отслабват.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, повръщане, диария; главоболие, отпадналост, безпокойство, тремор, афазия, депресия, халюцинации; зрителни нарушения; бигеминия, тригеминия, политопни камерни екстрасистолни, камерно мъждене, предсърдна тахикардия с АВ блок, нодален ритъм, синусова брадикардия, високостепенни проводни нарушения до пълен АВ блок; сърбеж, уртикария, обриви; при продължително приемане – тромбоцитопения и гинекомастия. При плазмени концентрации $> 1,7 \text{ nmol/l}$ дигоксинът предизвиква *аритмии* при 10% от пациентите, а при концентрации от 2,5 до 3,3 nmol/l – при 50–90%. При деца ранни симптоми на НЛР, предизвикани от дигоксин, са намаляване на сърдечната честота под обичайната за възрастта и появата на екстрасистолни. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дигоксин или други СГ; СН при хипертрофична кардиомиопатия със субаортна стеноза; ОМИ през първите 1–2 денонощия; високостепенна синусова брадикардия под 45–50 удара/мин (най-често срещана при синдрома на болния синусов възел); АВ-блок II–III степен; високостепенна хипокалиемия; повишена камерна възбудимост (поради риск от камерно мъждене); чести, политопни групирани и ранни камерни екстрасистолни и пристъпи на камерна тахикардия, камерно мъждене или камерно трептене; предсърдно мъждене, протичащо с деформирани и разширени QRS комплекси; хиперкалциемия, комедикация с калциеви препарати.

METILDIGOXIN – INN (АТС код: C01AA08)

● **Lanitop®** (Рош България ЕООД) – таблетки 0,1 mg (оп. 30 бр.). ▼ Метилдигоксин е *полусинтетично производно на дигоксина* с по-бърза и по-пълна чревна резорбция (90–95%). Не се метаболизира. Има V_d 920 литра, СПП 20–30% и ТПК 0,5–2 ng/ml . От приетия орално препарат след 24 h в непроменен вид се излъчва 35% от приложената доза. Кумулативният ефект на метилдигоксин е равен на този на дигоксин и е много по-слаб в сравнение с дигитоксин. ▲ Метилдигоксин има *положителен кардиоинотропен ефект*, което се дължи на блокиране на мембранната магнезиев-зависима K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатаза. Той се проявява след 1,5–3 h и достига максимум след 3–6 h.

Показания: ХСН, тахисистолна форма на предсърдно мъждене, пароксизмална надкамерна тахикардия.

Приложение: Препоръчваната ДД метилдигоксин за *бързо дигитализиране* (напр. при остра СН) е 0,6 mg (респ. 2 таблетки 3 пъти на ден) в продължение на 2 дни. Препоръчваната ДД метилдигоксин за *умерено бързо дигитализиране* е 0,3 mg (респ. 1 таблетка/8 h) в продължение на 3 дни. В случай на повишени метилдигоксинови нужди ДД е 0,4 mg (респ. 2 таблетки/12 h) в продължение на 72 h. За *продължителна кардиотонична терапия при възрастни* метилдигоксин се прилага орално по 0,1 mg през 8–12 h. При ПНВ с изразена коронаросклероза, за да се избегнат НЛР, се използва ДД 50–100 mcg. При УБФ се използват по-ниски ДД дигоксин, в зависимост от КК.

Взаимодействия: Действието на метилдигоксин се потенцира от калций (особено въведен венозно), диуретици, лаксативни лекарства, някои антибиотици (пеницилини, амфотерицин В*, тетрациклини, кларитромицин), ГКС, АКТН, салицилати, калциеви антагонисти, ТЦА, адреномиметици, аминофилин и други фосфодиестеразни инхибитори.

Нежелани реакции: Камерна екстрасистолна, брадикардия, АВ блок; анорексия, гадене, повръщане, рядко – диария, мезентериален инфаркт; главоболие, отпадналост, безсъние; рядко – психични промени, депресия, психози, отпадналост, гинекомастия, еритем, lupus erythematosus синдром. **Противопоказания:** Дигиталисова интоксикация, хиперкалциемия, хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, АВ блок от II или III степен; вентрикулна тахикардия или фибриляция; аневризма на гръдната аорта, синдром на WPW, свръхчувствителност към СГ.

C01B Антиаритмични (антидисритмични) лекарства, клас I и III

МОДИФИЦИРАНА КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ на ААП

I група (забавят проводимостта в АВ възела, ефективни са при SV тахикардии): Adenosine, Diltiazem (i.v.), Esmolol*, Landiolol, Verapamil
II група (повлияват предимно камерни тахикардии): Lidocaine, Flecainide, Mexiletine, Propafenone, Phenytoin, Tocainide*
III група (повлияват надкамерни и камерни тахикардии): Ajmaline*, Amiodarone, Chinidine, Disopyramide*, Procainamide*, бета-блокери

C01BA Антиаритмични лекарства, клас IA

QUINIDINE – INN (АТС код: C01BA01)

● **Chinidin®** („Активис“ ЕАД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Представява алкалоид – декстростереоизомер на хинина с pK_b 8,4, орална бионаличност 80±15%, СПП 87±3%, $t_{1/2}$ 6,2±1,8 h (при чернодробна цироза 9 h), ТПК 2–6 mcg/ml и t_{max} 1–3 h. Около 80% от хинидина се хидролизира в черния дроб и се екскретира с урината. При нейното алкализирание, а също при сърдечна, бъбречна и ЧН екскрецията му намалява. ▲ Хинидин е мембраностабилизиращо ААП, повлияващо предимно предсърдията. Липофилният хинолинов пръстен на алкалоида навлиза между

фосфолипидите на мембраната на клетките на възбудно-проводния миокард, а хинуклидиновият му пръстен, съдържащ протониран азотен атом, остава извън мембраната и отблъсква натриевите йони. Така се блокира бързият натриев инфлукс, свързан с фаза 0 на АП. Хинидинът измества фазата на реполяризация към неутралните стойности на потенциала, удължава ефективния рефрактерен период и АП, но скъсява рефрактерния период на AV възела. Затова в някои случаи се наблюдава парадоксален хинидинов ефект (деблокиране), поради възможността повече импулси да преминат през AV възела за единица време. В лечебни дози понякога се наблюдава синусова тахикардия поради ваголитичното действие на хинидина. Проводното време на AV възела се скъсява незначително, а в снопчето на His то се увеличава и интервалът Q–T и комплексът QRS се удължават. Преките отрицателни батмо-, дромо- и инотропни действия на хинидина до известна степен се антагонизират от неговото холинолитично действие. Хинидинът има и известна алфа-адренолитична активност.

Показания: Предсърдно мъждене и трептене, пароксизмална камерна тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Най-често в първите 1–3 дни хинидинът се приема орално по 200 mg през 4–6 h. МДД хинидин за възрастни е 4 g орално. След възстановяване на синусовия ритъм се преминава на ПД – 200 mg през 6–8 h продължително време. Още по-точно хинидинът се дозира според т.м. на пациента: за възрастни от 15 до 30 mg/kg/24 h орално и за деца – от 15 до 60 mg/kg/24 h.

Взаимодействия: Хинидинът намалява уринната екскреция на дигоксин. При ДД 1 g p.o. хинидин плазменото ниво на дигоксин може да се увеличи 2,5 пъти. Хинидинът може да засили ефектите на антихистаминните лекарства, бета-блокерите, кумариновите антикоагуланти. При хипокалиемия неговата активност отслабва. Индукторите на чернодробните монооксигенази (фенитоин, фенobarбитал) скъсяват плазмения му полуживот.

Нежелани реакции: Терапевтичната ширина на хинидин е малка, а *кардиотоксичните ефекти* – чести. Те се проявяват с удължаване на интервалите P–Q и Q–T и разширяване на комплекса QRS. При разширяване на QRS с повече от 25% в сравнение с нормата ДД хинидин трябва да се намали с 50%. По-тежки кардиотоксични ефекти са синусовата асистолія и AV блок, а при някои пациенти е възможно да се развие камерно мъждене (хинидинов синкоп) с фатален изход. Поради алфа-адренолитичната активност на алкалоида може да настъпи периферна вазодилатация и опасна хипотензия. Лечението на *хинидиновото отравяне* се провежда с i.v. вливане на натриев лактат (за понижаване екстрацелуларната концентрация на K⁺) и прилагане на адреномиметици. Хинидинът значително по-рядко предизвиква *дозозависими НЛР* (втрисане, обриви, астматични пристъпи, главоболие, тромбоцитопенична пурпура; СЧ нарушения; шум в ушите, намаляване на слуха, световъртеж, фотофобия, смущения в цветното зрение; делир). **Противопоказания:** СН, AV блок, синдром на болния синусов възел.

C01BB Антиаритмични лекарства, клас IB

LIDOCAINE – INN (ATC кодове: C01BB01 и N01BB02)

● **Lidocaine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 40 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.), 50 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.) и 200 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ▼ Лидокаин е слаба база с pK_b 7,9, СПП 70±5% и t_{1/2} 1,8±0,4 h. В черния дроб той се метаболизира още при първото си преминаване до метаболит, притежаващ 60–80% от активността му. ТПК на лидокаин като ААП варира от 2–6 mcg/ml, а токсичната в повечето случаи е >10 mcg/ml. ▲ *Антиаритмична активност* на лидокаин е селективна. Тя се проявява при венозно и мускулно прилагане и се дължи на блокиране на натриевия инфлукс в клетките на миокарда, т.е. фаза 0 (фазата на бърза деполяризация), както и с ускоряване (скъсяване) на реполяризацията. Лидокаин има по-силен и по-продължителен местен *анестетичен ефект* в сравнение с прокаин*.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Показания: Камерна тахикардия при ОМИ; профилактика на камерна фибрилация при ОМИ.

Приложение: При камерна тахикардия се вливат струйно i.v. 50–75 mg лидокаин в продължение на 2 min. При липса на ефект тази ЕД се повтаря през 5–10 min. Следва i.v. инфузия с 2–4 mg/min лидокаин.

При **предозиране на лидокаин** се наблюдават хипотензия, дихателна депресия, гърчове, нарушена AV проводимост, метхемоглобинемия. Лидокаин и неговите метаболити преминават диаплацентарно. При около 30% от новородените, на чийто майки е прилаган лидокаин като местен анестетик по епидурален или парацервикален начин или като ААП, се наблюдава дихателна депресия и брадикардия. **Противопоказания:** II и III степен на AV блок, синдром на Adams-Stokes, ЧН, свръхчувствителност към лидокаин.

C01BC Антиаритмични лекарства, клас IC

FLECAINIDE ACETATE – INN (ATC код: C01BC04)

● **Amarhyton®** ("Чайкафарам" АД) – капсули с удължено освобождаване по 50, 100, 150 и 200 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ▲ ААП от клас IC с елиминационен полуживот 20 h.

Показания: AV нодална реципрочна тахикардия; аритмия, свързана със синдрома на WPS (ако друго лечение се оказва неефективно); предсърдно мъждене, трептене или тахикардия при болни със симптоми на инвалидизация (ако друга терапия е неефективна); тежка животозастрашаваща камерна тахикардия, неповлияла се от друго лечение или при непоносимост към него.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3

Приложение: Терапията с флекаинид и дозирането му се извършват при ЕКГ мониториране и проследяване на плазмените му концентрации. Терапевтичен ефект се постига обикновено при плазмени нива, вариращи от 200 до 1000 ng/ml. При плазмени концентрации на флекаинид обаче по-високи от 700–1000 ng/ml вероятността от НЛР се повишава. При пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии е необходима хоспитализация. При анамнеза за миокарден инфаркт лечението с продукта може да започне само, ако други ААП (вкл. пропафенон, амиодарон) или други методи на лечение (аблация, имплантиране на дефибрилатор), са се оказали неефективни или неподходящи. Флекаинид се прилага орално на възрастни деца над 13 г. ДД се прилага в 1 прием на гладно или 1 h преди хранене. (1) *Надкамерни аритмии.* Препоръчаната начална ДД е 100 mg. При необходимост ДД се повишава през интервали от 4 до 5 дни. Оптималната ДД е 200 mg, а МДД е 300 mg. (2) *Камерни аритмии.* Препоръчаната начална ДД е 200 mg, а максималната – 400 mg. МДД се прилага, когато бързият контрол на аритмията е задължителен. След 3 до 5 дни ДД трябва да се адаптира до най-ниската, с която се поддържа терапевтичен ефект. (3) *При ПНВ* се започва със 100 mg на ден, а МДД е 300 mg. (4) При болни с тежко УЧФ или УБФ флекаинид се прилага в ДД не по-висока от 100 mg при често (1 път седмично) мониториране на плазмените му нива.

Взаимодействия: Флекаинид се метаболизира от CYP2D6 и едновременно му приложение с лекарства инхибитори или индуктори на същия изоензим може съответно да повиши или намали неговите плазмени нива. Електролитният дисбаланс трябва да бъде коригиран преди започване на антиаритмичната терапия. Комедикацията с лекарства, удължаващи QT интервала (астемзиол, терфенадин*) повишават ритмогенния риск.

Нежелани реакции: Световъртеж и зрителни нарушения (при около 15% от случаите) с преходен характер; халюцинации, депресии, обръканост, безсъние; дозозависимо удължаване на PR и QRS интервалите, AV блок от втора или трета степен, брадикардия, сърдечен арест, СН, ОМИ, тахикардия; диспнея, пневмонит; гадене, повръщане, абдоминална болка, запек, безапетитие, диспепсия, метеоризъм; повишени плазмени нива на чернодробните ензими; обриви, фоточувствителност.

PROPAFENONE – INN (ATC код: C01BC03)

● **Propafenone Alkaloid®** (Алкалоид ЕООД) – инжекционен разтвор 35 mg/10 mg в ампули (оп. по 10 и 50 бр.) и филм-таблетки 150 mg (оп. 40 бр.). ● **Rytmocard®** (Софарма АД) – таблетки по 150 mg (оп. 50 бр.) и 300 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 35 mg/10 mg в ампули (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Rytmonorm®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – инжекционен разтвор 70 mg/20 ml в ампули (оп. 5 бр.); филм-таблетки 150 mg (оп. по 30 и 50 бр.); филм-таблетки 300 mg (оп. 20). ▼ Има дозозависима орална бионаличност 5–50% (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), $t_{1/2}$ 5,5±2,1 h, СПП 85–95% и ТПК 330±130 ng/ml. ▲ Пропафенон инхибира провеждането главно в снопчето на Хис и влакната на Пуркиние и удължава QRS комплекса.

Показания: Пристъпи на пароксизмална, надкамерна и нодална тахикардия; аритмии и тахикардии при синдрома на WPW; за поддържане на синусов ритъм след регулиране на предсърдно мъждене, трептене и тахикардия.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Лечението започва със 150 mg пропафенон, приет *орално* 2 или 3 пъти на ден. Повишаване на дозата е възможно през интервали от 4 до 7 дни. В някои случаи терапевтичен ефект с постига с ДД до 900 mg, разделена в 3 прием. Индивидуалната ПД се определя от кардиолог след ЕКГ мониториране и редовен контрол на артериалното налягане. ЕД пропафенон *венозно* е 1 mg/kg. Венозно препаратът се въвежда бавно (за 4 до 5 min). Повторно вливане при необходимост е възможно след интервал от 100 до 120 min. Под форма на *краткотрайна (до 3 h) венозна инфузия* пропафенон се въвежда със скорост от 0.5 до 1 mg/min. Като разредители се използват 5% глюкоза и фруктоза, но не и физиологичен разтвор (поради риск от преципитация). При прилагане на пропафенон под форма на *бавна венозна инфузия* МДД е 560 mg.

Взаимодействия: Едновременно приложение на пропафенон с локални анестетици може да увеличи риска от централни НЛР. Малки дози хинидин напълно инхибират хидроксилирането му. Трябва да се мониторира плазмените нива на дигоксин при пациенти на съпътстваща пропафенонова терапия. Комедикацията на пропафенон с бета-блокери налага понижаване на техните ДД. При едновременно прилагане на пропафенон с варфарин, плазмени концентрации на антикоагуланта нарастват с около 40%, и това налага корекция на неговата дозировка. Пропафенон може да повиши плазмените нива на дезипрамин*, циклоспорин или теофилин (наблюдавани са единични случаи на теофилинова интоксикация). Ензимните индуктори (фенобарбитал, рифампицин) понижават плазмените концентрации на пропафенон, дори до субтерапевтични нива.

Нежелани реакции: При *висока начална дозировка* на пропафенон може да се наблюдават: главоболие, повръщане, ксеростомия, горчив вкус, обстипация, нарушения в зрението, световъртеж и зрителни нарушения. При ПНВ с ограничена миокардна функция е наблюдавана ортостатична хипотензия. Други НЛР: засилване на ритъмните нарушения на сърцето – брадикардия, синоатриален, атриовентрикуларен или вътрекамерен блок; много рядко – камерна тахикардия, камерно трептене или мъждене, влошаване на сърдечната недостатъчност и дори спиране на сърдечната дейност. Сравнително рядко са възможни: лесна умореност, главоболие, страх, обръканост, безпокойство, кошмари, нарушения на съня, гърчове, ЕПН, алергични кожни реакции (зачервяване, екзантем, сърбеж или уртикария), бронхоспазм (особено у пациенти с бронхиална астма). В единични случаи при терапия с пропафенон се съобщава за повишаване на антинуклеарните антитела, lupus erythematosus подобен синдром, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза. При терапия с пропафенон може да настъпи *промяна в пейсинг- и сензинг-прага на пейсмейкърите*. Това прави необходимо да се провери тяхната функция и евентуалното им *препрограмиране*.

Противопоказания: Свръхчувствителност към пропафенон; манифестна СН; кардиогенен шок (но не и ако е предизвикан от сърдечно ритмично нарушение); тежка симптоматична брадикардия; през първите 3 мес. след прекаран ОМИ или при

ограничена сърдечна функция (фракция на изтласкване на лявата камера <35%), освен при пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии; SA блок, AV блок от II или III степен, бедрен блок; синдром на болния синусов възел; значими нарушения в електролитното равновесие; тежки обструктивни заболявания на белия дроб; изразена артериална хипотония; myasthenia gravis.

C01BD Антиаритмични лекарства, клас III

AMIODARONE – INN (ATC код: C01BD01)

● **Amiodarone Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Amiodarone Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cordarone®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – инжекционен разтвор 150 mg/3 ml в ампули (оп. 6 бр.); таблетки 200 mg (оп. 30 бр.). ▼ Амiodарон е бензофураново производно, съдържащо 37,23% йод. Има *орална бионаличност 50%, дълъг t_{1/2} (от 20 до 100 дни), СПП 99%, ТПК е 1–2,5 mcg/ml, а токсичната над 3,5 mcg/ml*. Метаболизира се 100% в черния дроб, като йодът се отделя от молекулата и се екскретира с урината. ▲ Амiodарон потиска автоматизма на синусовия възел. Забавя проводимостта на AV възела, но не променя скоростта на провеждане в системата на His-Purkinje. Удължава платовидната фаза 2 на AP на миокардните клетки и удължава абсолютния рефрактерен период. Амiodарон има антифибрилаторен ефект. Той облекчава сърдечната дейност, без съществено да променя сърдечния дебит и миокардния контрактилитет. Действа съдоразширяващо върху коронарните и периферните съдове. Има известно алфа- и бета-адренолитично действие.

Показания: Рекурентна камерна фибрилация и хемодинамично нестабилна камерна тахикардия при пациенти, рефрактерни на други ААП.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 600 mg *орално* в продължение на 8 до 10 дни. След това се прилага минималната ефективна *орална* ПД, която може да варира от 200 mg/48 h до 400 mg/24 h. Дозата за бавно (поне 3 min) венозно инжектиране е 5 mg/kg, като амiodарон не трябва да се смесва с други лекарства. Обичайната начална доза амiodарон за *венозна инфузия* е 5 mg/kg, разреден в 250 ml 5% глюкоза и въведен в продължение на 30 до 120 min. Инфузията може да се повтори до 3 пъти за период от 24 h. Нейната скорост се коригира в зависимост от клиничния отговор. При резистентно на електрическа дефибрилация *камерно мъждене*, първата доза амiodарон е 5 mg/kg, разреден с 20 ml 5% глюкоза, въведена чрез венозен болус. Ако камерното мъждене персистира, може да се приложат допълнително още 150 mg (респ. 2.5 mg/kg). ПД амiodарон варира от 10 до 20 mg/kg/24 h, разреден в 5% глюкоза (най-ефективно е да се използва перфузор). При необходимост *инфузиите* може да продължат няколко дни. След овладяване на ритмното нарушение, при което е получено и амiodароново насищане, се преминава на *орална* поддържаща терапия с препарата.

Взаимодействия: При едновременно приложение на амiodарон с бета-блокери или с дилтиазем нараства рискът от нарушения в автоматизма и проводимостта. При комедикация с калий-губещи диуретици или с ГКС съществува риск от настъпване на аритмия поради хипокалиемия. При употреба на амiodарон с общи анестетици може да се развие опасна брадикардия (устойчива на атропин), хипотензия, проблеми в сърдечната проводимост и намаляване на сърдечния дебит. Амiodарон може да измести кумариновите антикоагуланти от плазмените протеини и да засили техния ефект. Той повишава серумните нива на дигоксин и фенитоин.

Нежелани реакции: Брадикардия или синусов арест (при 2 до 4% от пациентите), полиморфна камерна тахикардия с удължаване на QT интервала; кашлица и прогресираща диспнея (в 2 до 7%); паркинсонизъм; фотосенсибилизация; зрителни смущения с прогресивна загуба на зрението, обратими дозозависими *корнеални микроотлагания* и кърваво виждане (при 10% от болните); *нарушения във функциите на щитовидната жлеза* (хипо- или хипертиреоидизъм), повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, *канцерогенност при мъже*. При терапия с амiodарон, продължаваща повече от 3 мес., могат да се наблюдават НЛР от страна на всички органи. Тежък страничен ефект е развитието на *интерстициална или алвеоларна пневмония и фиброза на белия дроб*. В около 10% от случаите е възможен фатален изход, свързан с *пулмонална токсичност*. При i.v. инфузия амiodарон има *флебитогенен ефект*.

Противопоказания: Абсолютни – синусова брадикардия под 55 удара/min, II и III степен на AV блок, кардиогенен шок, повишена чувствителност към амiodарон, тежка ЧН; *относителни* – ХОББ, хипо- и/или хипертиреоидизъм, Паркинсонова болест, кърмене (поради значителната млечна екскреция на амiodарон бебето трябва да бъде отбито).

DRONEDARONE – INN (ATC код: C01BD07)

● **Multaq®** (Sanofi-Aventis Groupe) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 20, 50, 60 и 100 бр.). ▲ Дронедарон удължава абсолютния рефрактерен период. Принадлежи към ААП от клас III.

Показания: За поддържане на синусов ритъм след успешна кардиоверсия при възрастни клинично стабилни пациенти с пароксизмално или персистиращо *предсърдно мъждене*.

Приложение: Препоръчаната доза дронедарон е 400 mg два пъти на ден *след хранене*.

Предупреждения и предпазни мерки: Дронедарон не трябва да се прилага при болни с лява вентрикулна систолна дисфункция, а също при пациенти с наличен или предшестваш епизод на СН.

Нежелани реакции: Дисгеузия, конгестивна СН, хиперкреатининемия, удължаване на QTc интервала, брадикардия, СЧ дискомфорт, елевация на аминотрансферазите, обрив, сърбеж, астения, пневмонит, белодробна фиброза, фоточувствителност, дерматит, васкулит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; втора или трета степен на AV блок, синонодална дисфункция, предсърдни проводни нарушения, синдром на болния синусов възел (ако не е имплантиран пейсмейкър), брадикардия < 50 удара/min, нестабилна хемодинамика, QTc интервал ≥ 500 ms, СН,

лява вентрикулна систолна дисфункция; болни с НЛР от страна на черния или белия дроб след предишна терапия с амиодарон; комедикация с мощни СУРЗА4 инхибитори (кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол*, телитромицин, кларитромицин, нефазодон*, ритонавир); комедикация с лекарства, индуциращи *torsades de points* (фенотиазини, бепридил*, ТЦА, терфенадин*, еритромицин*, цизаприд*); комедикация с дабигатран (Pradaxa®); тежко УЧФ или УБФ (КК < 30 ml/min).

C01BG Други ААЛ от клас I и клас III

VERNAKALANT – INN (ATC код: C01BG11)

● **Brinavess®** (Cardiome UK Ltd) – концентрат 200 mg/10 ml за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.).

▲ Блокира натриевите и калиевите йонни канали на нивото на предсърдията.

Показания: За бърза конверсия на предсърдно мъждене с продължителност от 3 до 7 дни в синусов ритъм при възрастни пациенти.

Приложение: Инфузира се венозно в продължение на 10 min в доза 3 mg/kg т.м. Ако в следващите 15 min сърдечният ритъм не се нормализира, се прави втора инфузия с доза 2 mg/kg. МДД вернакалант за възрастни е 5 mg/kg.

Най-чести НЛР: Нарушения на вкуса, кихане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежка аортна стеноза, ниско систолично налягане, напреднала СН, брадикардия, ОКС, комедикация с ААЛ от клас I или клас III.

C01C Кардиотонични лекарства, с изключение на СГ

C01CA Адренергични и допаминергични лекарства

DOBUTAMINE – INN (ATC код: C01CA07)

● **Dobutamin Admeda®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – инфузионен разтвор 250 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ▼ Дериват на допамина с $t_{1/2}$ $2\pm0,7$ min и V_d $0,2\pm0,08$ l/kg. ▲ Добутамин е кардиоселективен β_1 -адреномиметик, ускоряващ провеждането на импулсите през AV възел. За разлика от изопреналин, който повишава сърдечния дебит предимно чрез увеличаване на сърдечната честота, добутамин води до същия ефект чрез увеличаване на ударния обем на сърцето. Докато във високи дози допамин повишава периферното съдово съпротивление, добутамин го понижава. Препаратът повлиява слабо нормалното артериално налягане, но у хипотоници го повишава. При болни със застойна СН добутаминът засилва миокардния контрактилитет и понижава теледиастоличното налягане.

Показания: СН, свързана с кардиогенен шок, СС операции (при екстракорпорално кръвообращение), кардиомиопатии.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Добутамин (инфузионен разтвор 250 mg/50 ml в ампули) се дозира според клиничния отговор и НЛР, проявени от пациента. Продължителната венозна инфузия (≥ 72 h) може да доведе до развитие на толеранс и необходимост от увеличаване на дозата. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата преди спиране на лечението с добутамин. При възрастни лечението се провежда най-често с венозна инфузия на добутамин в доза от 2,5 до 10 mcg/kg/min. Максимално допустимата доза понякога достига 40 mcg/kg/min. При деца инфузията се провежда със скорост от 1 до 15 mcg/kg/min. По време на инфузията се следят пулсът, артериалното налягане, диурезата.

Нежелани реакции: Повишение на систоличното налягане с 10–20 mm Hg (у пациенти с АХ пресорният ефект на добутамин е по-силен), камерна тахикардия и екстрасистолия (у болни с предсърдно мъждене); главоболие, ангинозни болки, задух, сърцебиене. Тези НЛР са по-чести при болни, лекувани преди това с бета-блокери. **Противопоказания:** Идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, повишена чувствителност към добутамин; ОМИ (поради риск от засилване на исхемията, стенокардните оплаквания и ЕКГ промените).

DOPAMINE – INN (ATC код: C01CA04)

● **Dopamin Admeda®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – концентрат 200 mg/10 ml за i.v. инфузия в стъклени ампули (оп. 5 бр.). ● **Dopamin WZF®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – концентрат за i.v. инфузия 200 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 2–3 min. Не прониква в мозъка. ▲ DA е медиатор, предшественик на NA и адреналина. В ниски дози активира постсинаптичните D₁-допаминови рецептори в бъбречните съдове, мезентериума и коронариите; стимулира аденилатциклазата, увеличава вътреклетъчната концентрация на cAMP и предизвиква артериолна вазодилатация, във връзка с което подобрява оросяването на бъбреците, спланхниковата област и сърцето. Значение има също и активирането на пресинаптичните D₂-рецептори в периферните адренергични неврони, при което се потиска норадреналиновата екзоцитоза. Освен това DA активира D₅-рецепторите в миокарда и усилва сърдечните контракции (положителен инотропен ефект). В по-високи дози (> 5 mcg/kg/min) преобладават алфа- и бета-адреномиметичните му ефекти. DA се отличава от NA и адреналин по това, че не предизвиква като тях доза-зависимо увеличаване на сърдечната честота и не води до вазоконстрикция в жизнено важните органи. Въпреки съдоразширяващия си ефект при шокви състояния той не понижава артериалното налягане. При олигурия и анурия засилва диурезата. Благоприятно преразпределя кръвта в жизненоважните органи, без да повлиява съдовете на кожата и мускулите. DA не увеличава свръхпропорционално на кардиостимулиращия си ефект кислородната консумация в миокарда.

Показания: Шок (кардиогенен, следоперативен, хиповолемичен – след възстановяване на волемията, ендотоксичен, анафилактичен), артериална хипотония, предшокови състояния; в комплексната терапия на шоките състояния с лекарства, коригиращи волемията и електролитния дисбаланс.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Концентратите DA за венозна инфузия се разреждат *ex tempore*: 400 до 800 mg в 250 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор. На деца над 12 г., възрастни и ПНВ отначало DA се инфузира със скорост от 1 до 5 mcg/kg/min. При необходимост през интервали от 10 до 30 min дозата може да бъде увеличавана с 1 до 5 mcg/kg/min. Средната скорост на вливане, при която повечето пациенти се повлияват благоприятно, е 20 mcg/kg/min, а максималната скорост е 50 mcg/kg/min. Артериалното налягане, сърдечната честота и диурезата се мониторира по време на допаминовата инфузия. Противопоказана активност на DA се проявява след 5-минутна венозна инфузия и се изчерпва 10–20 min след нейното спиране. DA трябва много внимателно да се използва при пациенти с органични СС заболявания.

Взаимодействия: Халоперидол и дроперидол отслабват ефектите на DA, защото блокират неговите рецептори. При комедикация с гванетидин* и MAO-инхибитори адреномиметичното действие на DA се потенцира. В случай на необходимост при пациенти, приемащи MAO инхибитори, DA се прилага в дози 10 пъти по-малки от обичайните.

Нежелани реакции: Камерни ритмни нарушения, стенокардни оплаквания, хипертензия, повръщане, световъртеж, безпокойство, тремор, астматични пристъпи (у болни с бронхиална астма), рядко – СЧ кръвоизливи. При болни с периферни съдови заболявания DA може да влоши кръвооросването на краката. При *предозиране* на DA се използват алфа- и бета-блокери. **Противопоказания:** Феохромоцитом, тиреотоксикоза, тясноъгълна глаукома, простатен аденом с остатъчна урина, камерни ритмни нарушения, повишена чувствителност към дисулфит при болни с бронхиална астма.

EPHEDRINE – INN (ATC кодове: C01CA26 и R03CA02)

● **Ephedrine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▲ Ефедринът е алкалоид, съдържащ се в различни видове от сем. Ephedraceae. Той има *непряко адреномиметично действие (освобождава NA от неговите депа)*. Има още известно MAO инхибиращо и слабо пряко адреномиметично действие. Разхлабва гладката мускулатура на бронхите и храносмилателния тракт, свива артериолите и повишава артериалното налягане, усилва и ускорява сърдечната дейност, подобрява AV проводимост и съкратителната способност на напречнобраджената мускулатура, повишава съдържанието на захар в кръвта, разширява зениците. Възбужда ЦНС, вкл. дихателния център.

Показания: Бронхиална астма, сenna хрема, вазомоторна хрема, уртикария, белодробен емфизем, хроничен бронхит, enuresis nocturna, myasthenia gravis, отравяне с общи анестетици и сънотворни; AV блок; за повишаване на артериалното налягане по време на операция (особено при гръбначно-мозъчна анестезия), инфекциозни заболявания, артериална хипотония; локално за свиване на съдовете и намаляване на възпалителните явления при ринити.

Приложение: На *възрастни* се инжектира подкожно или мускулно в доза от 10 до 50 mg. Венозно се въвежда бавно от 5 до 25 mg. При недостатъчен терапевтичен отговор може да се повтори след 10 до 15 min. МДД за възрастни е 150 mg. ЕД за деца над 12 г. е 3 до 6 mg през 3-4 min, а МДД е 30 mg. При деца под 12 г. ефедрин се прилага подкожно, мускулно или венозно в доза от 0.5 до 0.75 mg/kg или 17 до 25 mg/m² т. п. на всеки 3 до 4 min до постигане на терапевтичен ефект.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Нежелани реакции: Тремор, сърцебиене, нервна възбуда, безсъние, страх, сънливост (при деца). При прилагане на препарата през кратки интервали от време ефектът му бързо намалява (*тахифилаксия*) поради изчерпване на депата на NA. **Противопоказания:** Атеросклероза, АХ, тежки органични увреждания на сърцето, хипертиреоидизъм, безсъние.

EPINEPHRINE – INN (ATC код: C01CA24)

● **Adrenaline Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 1 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Anapen®** (R03CA24) (Lincoln Medical Ltd) – инжекционен разтвор 0,3 mg/0,3 ml в предварително напълнена спринцовка за *мускулно* инжектиране (оп. по 1 бр.). ● **Anapen Junior®** (Lincoln Medical Ltd) – инжекционен разтвор за деца 0,15 mg/0,3 ml в предварително напълнена спринцовка само за *мускулно* инжектиране (оп. по 1 бр.). ● **EpiPen Junior®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор 0,3 mg в предварително напълнени писалки (оп. 1 бр.). ● **EpiPen Junior®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор 0,15 mg в предварително напълнени писалка (оп. 1 бр.). Да не се замразява. ▲ Адреналинът *активира α- и β-адренорецепторите*. Ефектите му до голяма степен съвпадат с тези, наблюдавани при стимулиране на симпатиковите нерви (табл. С1). Той повишава вазомоторния тонус и свива съдовете на коремната област, кожата, лигавиците. Предизвиква хипертензия. Разширява коронариите и съдовете на скелетната мускулатура. Действието на епинефрина върху β₁-адренергичните рецептори води до усилване и учестяване на сърдечните контракции. Едновременно с това по рефлекторен път (във връзка с хипертензията) настъпва възбуждане на ядрата на блуждаещите нерви, влияещи потискащо върху сърцето; при по-силното им възбуждане могат да се предизвикат сърдечни аритмии, които се отстраняват с атропин. Адреналинът разхлабва гладката мускулатура на бронхите и червата (забавя перисталтиката). На молекулно ниво β-ефектите му се дължат на активиране на ензима аденилатциклаза и синтезиране на cAMP. Препаратът разхлабва детрузора на пикочния мехур, но свива сфинктера му, разширява зениците (поради съкращение на m. dilator pupillae). Във връзка със съдосвиващото алфа-адреномиметично действие на адреналина образуването на вътречната течност намалява и ВОН се понижава. Адреналинът предизвиква хипергликемия, засилва тъканната обмяна и повишава кислородната консумация. Възбужда дихателния център.

Таблица С1. Физиологични ефекти на парасимпатиковите и симпатиковите импулси

Орган	Парасимпатикус	Симпатикус
Сърце		
Честота	Намалява (M ₂)	Увеличава (β ₁)

Съкратимост	Намалява (M_2)	Увеличава (β_1)
Кръв. съдове		
Кожа/черва	Разширява (M_3)	Свива (α_1)
Скелетни мускули	Разширява (M_3)	Разширява (β_2)
Бронхи		
Мускули	Свива (M_3)	Разширява (β_2)
Секреция	Увеличава (M_3)	Намалява (β_2)
Стомах/черва		
Перисталтика	Увеличава (M_3)	Намалява (α_1)
Свинктери	Разхлабва (M_3)	Свива (α_1)
Секреция	Увеличава (M_3)	Намалява (β_2)
Пик. мехур		
M. detrusor	Свива (M_3)	Разхлабва (β_2)
M. sphincter	Разхлабва (M_3)	Свива (α_1)
Бременна матка	–	Свива (α_1)
	–	Разхлабва (β_2)
Кожа		
Пилом. мускули	–	Свива (α_1)
Потни жлези	–	Секреция (M_3)
Очи		
M. sphincter	Свива (M_3)	–
M. dilatator	–	Свива (α_1)
M. ciliaris	Свива (M_3)	Разхлабва (β_2)
Гликогенолиза	–	Увеличава (β_2)
Липолиза	–	Увеличава (β_3)

Показания: Пристъпи от бронхиална астма; *анафилактичен шок*; хипогликемична кома; Адисонова болест; локално – при капилярни кръвотечения, ринити, конюнктивити, за удължаване действието на местните анестетици; *камерна асистолія* и др.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение. (1) При възрастни се инжектира *подкожно* – отначало 0,25 mg, а след това при необходимост дозата може да се увеличи до 0,5–0,75 mg, рядко до 1 mg. (2) *Интракардиално* (при камерна асистолія) адреналинът се инжектира в доза 0,5–1 mg. *Венозно* *капково* могат да се въведат не повече от 0,2 mg адреналин. При „*сърдечен арест*“ (внезапно спиране на сърцето) е показана *електрическа дефибрилация*. Започва се с 50–150 J и при необходимост силата на DC тока се повишава до 300–360 J. При липса на ефект *bolus* венозно или интракардиално се инжектира адреналин, калциев хлорид или калциев глюконат, разредени с физиологичен разтвор. (3) За удължаване действието на местните анестетици адреналинът се добавя *ex tempore* в много ниски дози (напр. 1 к 0,1% адреналин/ml лидокаинов разтвор). (4) На деца преди употреба адреналиновият разтвор (1 mg/1 ml) от ампулата се разрежда с физиологичен разтвор в отношение 1:10. При бронхоспазъм адреналинът се прилага в доза от 0,1 до 0,5 mcg/kg i.v.; при артериална хипотония – от 0,1 до 1 mcg/kg i.v.; при анафилаксия – от 1 до 10 mcg/kg i.v.; за реанимация – 10–30 mcg/kg i.v.; *подкожно* – 10 mcg/kg. (5) Препаратите *Алареп* и *Алареп Junior* се инжектират *мускулно* при остри алергични реакции.

Нежелани реакции: Палпитации, тахикардия, хипертензия, ритъмни нарушения, хипергликемия. **Противопоказания:** АХ, изразена атеросклероза, ЗД; отравяния с халоген-съдържащи общи анестетици (халотан*, енфлуран*, изофлуран и др.); предшестваща употреба на феноτιαзинови невролептици; вътрешни кръвоизливи.

MIDODRINE – INN (АТС код: C01CA17)

● **Gutron®** (Takeda Austria GmbH) – таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ▼ Мидодрин има бърза и почти пълна орална бионаличност (93%), Vd 1,6 l/kg, $t_{1/2}$ 3–4 h и минимална уринна екскреция в непроменен вид (2–4%). Той е *предлекарство*, което в черния дроб се превръща във *фармакологично активен метаболит* – *дезглимидодрин* с $t_{1/2}$ 25 min и t_{max} 30 min. Прониква в незначителни количества в мозъка. ▲ *Дезглимидодрин* е *селективен постсинаптичен α_1 -адренергичен агонист*. Стимулира предимно периферните алфа-адренергични рецептори и затова не повлиява сърдечната честота и ЦНС. Повишава артериалния и венозния тонус, което на свой ред води до увеличаване на систоличното и диастоличното артериално налягане у пациенти с ортостатична хипотензия. Антихипотензивният му ефект продължава 8–12 h. Обикновено приемането на мидодрин във вечерните часове осигурява продължителен ефект до следващия ден.

Показания: Артериална хипотония, ортостатична хипотония, ниско артериално налягане през възстановителни (реконвалесцентни) периоди, а също – след хирургична операция или раждане, хипотензивна лабилност поради чувствителност към времето или лечение с антипсихотици (феноτιαзини и др.), затруднения в раздвижването сутрин. В САЩ мидодрин се използва и като препарат, включван в комплексното лечение на уринарната инконтиненция.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На юноши и възрастни мидодрин се назначава орално в доза 2,5 mg 1–3 пъти на ден. При необходимост и добра поносимост ЕД може да се увеличи на 5 mg. Според FDA оралната МДД мидодрин за възрастни е 40 mg. При необходимост от спешна намеса препаратът може да се приложи мускулно или венозно (бавно струйно, респ. инфузионно) в доза 2,5–5 mg един до два пъти на ден.

Взимодействия: Едновременно приложение на мидодрин с флудрокортизон предизвиква хипернатриемия и може да повиши ВОН. При комедикация със СГ, психотропни лекарства и бета-блокери е възможно да се развие брадикардия. Алфа-адренормиметците потенцират действието на мидодрин, а алфа-блокери го отслабват.

Нежелани реакции с честотата >10% от лекуваните болни – пилоерекция (13%), сърбеж (12%), *retentio urinae* и дизурия (13%), парестезии (18,3%); **1% до 10%** – зачервяване на лицето, хипертензия, объркване, възбуда, замаяност, изстиване на крайниците, кожни обриви, ксеродерма, ксеростомия, гадене, повръщане, болки в корема, миалгия; <1% – ретростернална опресия и болка, главоболие, безсъние, флатуленция, мускулни крампи на краката, зрителни нарушения.

Противопоказания: Тежки органични заболявания на сърцето и кръвоносната система, задръжка на урина, простатен аденом, феохромоцитом, хипертиреозидизъм, глаукома, остър гломерулонефрит, тежка БН, УЧФ.

C01CE Инхибитори на фосфодиестераза III (инодилатори)

MILRINONE – INN (ATC код: C01CE02)

● **Asicor®** (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – разтвори за i.v. инфузия 10 mg/10 ml и 20 mg/20 ml в стъклени ампули (оп. по 10 бр.). ▼ Милринон има ТПК 166 ng/ml, СПП 70%, $t_{1/2}$ 136 h и уринна екскреция в непроменен вид 85%. ▲ Инхибира фосфодиестераза III в миокарда. Проявява положителен инотропен и пряк вазодилатативен ефект.

Показания: За краткотрайно лечение на застойна сърдечна недостатъчност, рефрактерна на дигиталисова терапия; нискодебитен синдром след сърдечна операция.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва с натоварваща доза милринон (50 mcg/kg), въведена i.v. в продължение на 10 min. В зависимост от хемодинамичния и клиничния отговор се преминава на ПД от 0,375 до 0,75 mcg/kg/min. МДД милринон за възрастни е 1,13 mg/kg. Инфузионното лечение продължава не повече от пет дни.

Нежелани реакции: Камерни аритмии (в 12% от случаите), SV аритмии (2,9%), ангинозни болки, камерна тахикардия, камерно трептене, хипотензия, цефалгия (3%), хипокалиемия, тромбоцитопения, тремор, бронхоспазм. **Противопоказания:** Стеноза на аортната и пулмоналната клапа, повишена чувствителност към препарата, обширен ОМИ, тежка артериална хипотония.

C01CX Калциеви сензитайзери

LEVOSIMENDAN – INN (ATC код: C01CX08)

● **Simdax®** (Abbott Scandinaia AB) – разтвор за i.v. инфузия 12,5 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ▲ *Повишава чувствителността на тропонин С към калций в кардиомиоцитите.* Подобрява значително хемодинамичните показатели и увеличава сърдечните контракции (положителен инотропен ефект), без да засилва исхемичния и ритмогенния риск. Повишава минутния обем на сърцето и понижава пулмокапилярното налягане до желаното ниво. Осигурява значително по-висока преживяемост на пациентите в сравнение с добутамин.

Показания: Краткотрайно лечение на остро декомпенсирана тежка ХСН в случаите, при които конвенционалната терапия (напр. с диуретици, ACE инхибитори и дигиталисови СГ) е недостатъчна и ако е необходимо инотропно стимулиране.

Приложение. Преди венозната инфузия 12,5 mg Simdax се разреждат в 500 ml 5% глюкоза. Лечението започва с натоварваща доза от 12 до 24 mcg/kg, която се влива за 10 min, последвана от продължително вливане на 0,1 mcg/kg/min. След 30 до 60 min трябва да се прецени реакцията на пациента. В случай, че се наблюдава прекалено силна хипотензия, скоростта на инфузията може да се намали до 0,05 mcg/kg/min или да се спре. Препоръчителната продължителност на i.v. инфузия на Simdax при болни с тежка ХСН е 24 h. По време на инфузията периодично трябва да се контролират: ЕКГ, артериалното налягане, сърдечната честота и диурезата. Нужен е неинвазивен хемодинамичен контрол в продължение на 3–5 дни след края на инфузията или до клиничното стабилизиране на пациента. Не е необходима промяна на дозата при ПНВ. Липсва достатъчен клиничен опит при комедикация със СГ.

Нежелани реакции: Главоболие, хипотензия, екстрасистол, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, миокардна исхемия. Повечето от тези НЛР са наблюдавани до 72 h след приключване на инфузията. **Противопоказания:** КК под 30 ml/min, тежко УЧФ, пациенти < 18 г., свръхчувствителност към левосимендан, анемнестични данни за Torsades de Pointes, механични камерни обструкции, бременност, кърмене.

C01D Вазодилатори, използвани при сърдечните заболявания

C01DA Органични нитрати

GLYCERYL TRINITRATE – INN (ATC код: C01DA02)

● **Nitrocor®** (Pharmastandard) – лингвети 0,5 mg (оп. 40 бр.). ● **Nitroderm® TTS** – пластр 20 cm²/10 mg/24 h. ● **Nitroglycerin PH&T®** (PH&T S.p.A.) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml във флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Nitrolingual® Spray** (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.KG) – сублингален спрей 12.2 ml в стъклен флакон, съдържащ 200 ЕД по 0,4 mg (оп. 1 бр.). Съхраняван при температура под 25 °C има срок на годност 3 г. ● **Nitronal aqueous®** (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.KG) – инфузионен разтвор в ампули по 5 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 10 mg/10 ml (оп. 10 бр.) и 25 mg/25 ml (оп. 10 бр.) и 50 mg/50 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Perlinganit® Loesung** (USB Pharma GmbH) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Trinitrina®** (Софарма АД) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ▼ Бионаличността на глицерилтринитрат след орално приложение е <1%, поради бърз чернодробен

метаболизъм. Сублингвалната му бионаличност варира от 18 до 56%, а перкутанната от 52 до 92%. В черния дроб той се метаболизира до моно-, ди- и тринитрат. Тринитратът е 10 пъти по-активен от динитрата, а мононитратът няма антистенокардна активност. Глицерилтринитрат не се свързва с плазмените протеини. При комедикация с ензимни индуктори (фенобарбитал и др.) метаболизмът му се засилва. ▲ Глицерилтринитрат се отнася към *органичните нитрати*, отличаващи се с висока липидоразтворимост. Той лесно навлиза в съдовия ендотел и *непряко* при участие на SH-посредници (глутатион, цистеин) освобождава NO. На свой ред в съдовия ендотел азотният оксид взаимодейства също със сулфхидрилни посредници и свързва SH-групи, при което се получават *нитрозотиоли (R-SNO)*. Затова при изтощение на сулфхидрилните посредници в организма се развива толеранс. Нитрозотиолите навлизат в гладкомускулните клетки на съдовете, където активират гуанилатциклазата и увеличават вътреклетъчната концентрация на cGMP, който отвежда свободните калциеви йони в саркоплазматичния ретикулум, а също така потиска инфлукса на калциеви йони в кардиомиоцитите. Концентрацията на свободни калциеви йони в съдовите миоцити силно намалява и настъпва вазодилатация. *Артериолите са 10 пъти по-малко чувствителни към NO в сравнение с венулите*, защото техните гладкомускулни клетки съдържат 10 пъти по-малко SH-групи. Венодилатацията намалява преднатоварването на сърцето. Това води до намаляване на камерното напълване, диаметъра на камерите и налягането върху техните стени. Глицерилтринитрат намалява работата на сърцето и потребностите от кислород. Той подобрява коронарния кръвоток, защото понижава лявото вентрикуларно и крайното (end-) диастолично налягане, а също *дилатира колатералите*. Освен това *отстранява коронарните спазми*. Умереното понижаване на артериолния тонус на свой ред намалява следнатоварването на сърцето и допълнително допринася за намаляване на кислородните потребности на миокарда. Глицерилтринитрат *потиска тромбоцитната агрегация*.

Показания: ИБС, пулмонарна хипертония, конгестивна СН (особено, свързана с ОМИ), емболия на централната ретинална артерия, дискинезия на жлъчните пътища; хипертонични кризи.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При *стенокарден пристъп сублингвално* се приема 0,5 mg нитроглицерин (= 1 лингвета) или 0,4 mg (= 1 ЕД) Nitrolingual spray. Ефектът на лингветите се проявява след 60–120 s, а този на сублингвалния спрей – след 30 s, и продължава 15–19 min. Сублингвалният спрей действа оптимално дори в хоризонтално положение на флакона, поради което е подходящ за ползване и от пациенти в легнало положение. Всяко сублингвално впръскване дава оптимален ефект, дори ако аерозолът не е бил използван в продължение на 6 седмици. При тежък стенокарден пристъп Глицерилтринитрат може се приложи сублингвално в доза 0,4–0,5 mg през 5 min максимум 3 последователни пъти. (2) При отсъствие на друга възможност Глицерилтринитрат може да се прилага сублингвално през 15–20 min и за овладяване на хипертонични кризи (при контролиране на артериалното налягане през 10 min). (3) При пациенти с ИБС непосредствено преди физическо и/или умствено натоварване, а също при излизане от затоплено помещение на студено спрейят се впръсква в устата 1 път. (4) *Трансдермалните пластири*, съдържащи глицерилтринитрат, се прилагат при ИБС 1 път дневно, като вечер те трябва да се отстраняват. (5) Продуктът *Perlinganit pro infusione* се инфузира i.v. при тежки форми на angina pectoris, ОМИ, левостранна СН, белодробен оток, хипертонични кризи. Инфузията започва с 5 mcg/min Perlinganit, като през 5 min дозата се повишава с 5 mcg/min до достигане 20 mcg/min. Ако с 20 mcg/min Perlinganit не се получи терапевтичен ефект, венозната инфузия на препарата продължава в нарастващи дози с 10 mcg/min/5 min и може да достигне до 0,2 mg/min. При ОМИ венозната инфузия продължава 48–72 h, като тя се съчетава и с хепаринова инфузия. Клиничните проучвания са доказали, че след непрекъсната 26–28-часова инфузия на глицерилтринитрат се развива толеранс и препаратът практически става неефективен. *Рационалното приложение на глицерилтринитрат изисква редуване на 12-часова инфузия с 12-часови безнитратни интервали* (респ. прекратяване на инфузията), за да се предотврати развитието на толеранс и се синтезират сулфхидрилни (тиолови) посредници.

Нежелани реакции: Главоболие, шум в ушите, повишение на ВОН, хипотензия, метхемоглобинемия, толеранс. За да се предотврати развитието на толеранс, са нужни *10–12 h безнитратни интервали най-често* нощем (когато пациентът почива). Оставени на открито след 7 дни лингветите нитроглицерин губят активност поради изпарение на около 32% от активната субстанция. **Противопоказания:** ОМИ, протичащ със силно изразена артериална хипотония; перикардиална тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит; некоригирана хиповолемия (при i.v. инфузия); мозъчен кръвоизлив, повишено вътречерепно налягане; повишена чувствителност към глицерилтринитрат или компонентите му (особено в TTS).

ISOSORBIDE DINITRATE – INN (ATC код: C01DA08)

● **Isodinit®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 10 mg (оп. по 30 и 60 бр.); таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Isoket® 5** (Schwarz-Pharma AG) – таблетки 5 mg за перорално и сублингвално приложение (оп. 60 бр.). ● **Isoket® spray** (Schwarz-Pharma AG) – дозиран оромукосален спрей 15 ml във флакони, съдържащи 300 ЕД по 1,25 mg (оп. 1 бр.). ● **Isosorb®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 40 и 60 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Kardiket retard® 20** (UCB Pharma GmbH) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. 20 бр.). Изосорбиддинитрат има $t_{1/2}$ 20–30 min. Той се метаболизира в черния дроб, като се денитрира предимно до изосорбид-5-мононитрат (с $t_{1/2}$ 5 h) и в по-малка степен до изосорбид-2-мононитрат (с $t_{1/2}$ 2 h), които притежават антистенокардна активност. ▲ Изосорбиддинитрат е *индиректен донор на NO* (вж. Glyceryl Trinitrate по-горе).

Показания: Възрастни пациенти със стенокардни пристъпи, ОМИ, продължително лечение на всички форми на стенокардия, остра левокамерна недостатъчност, хипертонична криза (ако няма друга възможност).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При стенокардни пристъпи оромукозалният спрей се впръсква в устата на интервали през около 30 секунди 2 до 3 пъти. ЕД от 3 впръсквания може да бъде превишена само по изрично лекарско указание. При ОМИ или остра СН началната доза е 2 до 3 впръсквания. Ако до 5 min пациентът не получи облекчение, може да се направи още едно допълнително впръскване. В случай на липса на подобрение през следващите 10 min, впръскването на спрея може да се приложи при внимателно следене на артериалното налягане. Не е необходимо адаптиране на дозата при ПНВ. Преди всяко впръскване на Isoket се поема дълбоко въздух, въздухът се задържа, спреят се впръсква и устата се затваря за около 30 секунди (по време на които може да се усети леко парене на езика). Безопасността и ефикасността на спрея при деца не е установена. **(2)** При пациенти с ИБС непосредствено преди физическо и/или умствено натоварване, а също при излизане от затоплено помещение на студено спреят се впръсква в устата през интервали от около 30 секунди 1 до 2 пъти. **(2)** Антистенокардният ефект на обикновените таблетки при *орално приложение* в доза 10 mg се проявява след 30 min и продължава 4–6 h. Те се прилагат в доза 10–40 mg p.o. до 3 пъти на ден. **(4)** Ефектът на retard таблетките продължава 10–12 h. Те се приемат в доза 20–60 mg 1–2 пъти на ден. **(5)** За да се предотврати развитие на толеранс, са нужни 10 до 12 h безнитратни интервали най-често нощем (когато пациентът почива). Затова при двукратен прием първата доза се приема например в 8 часа сутринта, а втората – в 2 или 4 часа след обед.

Нежелани реакции: Шум в ушите, цефалгия, повишение на офталмотонуса, хипотензия, метхемоглобинемия, толеранс (поради изчерпване на тиоловите посредници). **Противопоказания:** Травми и кръвоизливи на черепа, тежка артериална хипотония, непоносимост към нитрати, перикардна тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит.

ISOSORBIDE MONONITRATE – INN (ATC код: C01DA14)

● **Neosorbid®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 20 и 40 mg (оп. 30 бр.). ● **Olicard®** (Abbott Laboratories GmbH) – капсули по 40 и 60 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). Представява изосорбид-5-мононитрат, *непълен* донор на NO с $t_{1/2}$ 5 h.

Показания: ИБС.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Приема се орално в доза 20–60 mg p.o. 1–2 пъти на ден. За да се предотврати толерансът, са нужни 10 до 12 h безнитратни интервали най-често нощем (когато пациентът почива). При двукратен прием първата доза се приема например в 7 часа сутринта, а втората – в 14 часа. Olicard се назначава в един прием (сутрин) в доза от 40 до 120 mg.

Взаимодействия: Изосорбидмононитрат *потенцира* ефектите на АХЛ и алкохола.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, световъртеж, повдигане. **Противопоказания:** Травми и кръвоизливи на черепа, тежка артериална хипотония, непоносимост към нитрати, перикардна тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит.

PENTAERITHRITYL TETRA-NITRATE – INN (ATC код: C01DA05)

● **Nitrolong®** (Активис ЕООД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 50 бр.).

Показания: Използва се *профилактично* при различни форми на angina pectoris.

Рискова категория за бременността: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Nitrolong се предписва *орално* в доза 10–20 mg 3 пъти на ден. За да се предотврати толерансът, са нужни 10 до 12 h безнитратни интервали най-често нощем (когато пациентът почива).

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето (flush) и шията, цефалгия, шум в ушите, хипотензия, тахикардия, палпитации, световъртеж, гадене, повръщане, отпадналост; рядко – диария, кожни обриви, сърбеж, замъглено зрение, ксеростомия; толеранс, слабо повишение на ВОН. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта; ОМИ, остра циркулаторна слабост, тежка хипотензия или хиповолемия, колапс, шок; изразена анемия; скорошна мозъчна травма, мозъчен кръвоизлив, повишено вътречерепно налягане, кърмене.

C01DX Други вазодилататори, използвани при сърдечни заболявания

MOLSIDOMINE – INN (ATC код: C01DX12)

● **Molsidomin WZF®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – таблетки 2 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има 100% СЧ резорбция и t_{max} 30 – 60 min. ▲ Молсидомин е производно на сидномина и представлява предлекарство. Неговият активен метаболит – линсидомин, е спонтанно освобождаващ *донор на NO*, който има подобен на органичните нитрати механизъм на действие, но за разлика от тях предизвиква значително по-рядко толеранс. Разширява капацитивните съдове. Намалява преднатоварването, левокамерното теледиастолично и систолично налягане и ударния обем на сърцето. Понижава системното и белодробното артериално налягане. Подобрява помпената функция на сърцето. Понижава кислородната консумация в миокарда.

Показания: Стабилна и нестабилна стенокардия.

Рискова категория за бременността: B.

Приложение: Началната препоръчителна доза молсидомин е 1 до 2 mg от 3 до 4 пъти на ден, след хранене, а при по-тежки случаи – 2 mg 4 пъти на ден. МДД е 16 mg. При хипотония, ПНВ, ЧН или тежка БН се използват два пъти по-ниски начални ДД.

Нежелани реакции: Преходно главоболие в началото на лечението, зачервяване на лицето, ортостатична хипотензия, по-рядко – гадене, безапетитие, диария. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към молсидомин, кардиогенен шок, тежка артериална хипотония, глаукома, вродена лактозна непоносимост, кърмене.

NICORANDIL – INN (ATC код: C01DX16)

● **Ange dil®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.). ▲ Никорандил *отваря калиевите канали в съдовите миоцити* и предизвиква артериална (вкл. коронарна) вазодилатация, като по този начин намалява следнатоварването на сърцето. От друга страна подобно на органичните нитрати той разширява също капацитивните съдове и намалява преднатоварването. Потенцира действието на АХЛ.

Показания: Профилактика и продължително лечение на хронична стабилна стенокардия.

Приложение: Началната доза е 10 mg 2 пъти на ден – сутрин и вечер. При пациенти, предразположени към главоболие се започва с 5 mg сутрин и вечер. После ДД се титрира възходящо в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта на пациента. При ПНВ се прилага най-ниската ефективна ДД.

Противопоказания: Данни за повшена чувствителност към никорандил; кардиогенен шок; артериална хипотония или левокамерна недостатъчност с ниско налягане на пълнене; комедикация с инхибитори на PDE5 (поради риск от рязко понижаване на артериалното налягане).

C01E Други лекарства, използвани при сърдечни заболявания

C01EA Простагландини

ALPROSTADIL – INN (ATC код: C01EA01)

● **Alprostapint®** (Pint Pharma GmbH) – инфузионен концентрат 500 mcg/1 ml в стъклена ампула (оп. 5 бр.).
● **Prostavasin® 20** (USB Pharma GmbH) – прах 20 mcg за инфузионен разтвор в стъклена ампула (оп. 15 бр.). Приготвеният разтвор е годен 12 h. ▲ Алпростадилът *in vivo освобождава PGE₁*, който *активира аденилатциклазата* и намалява периферната съдова резистентност, разширява артериолите и прекапилярните сфинктери, подобрява флексибилността на еритроцитите, потиска тромбоцитната агрегация. Засилва доставянето и използването на кислород и глюкоза в исхемизирани тъкани. При новородени с ВСМ и зависимо от артериалния канал (ductus arteriosus, ductus Botalli) белодробно и/или системно кръвообращение в състояние на екстремна хипоксия или кардиогенен шок преодоляването на критичното състояние значително намалява риска при провеждане на инвазивни изследвания, палиативна или радикална хирургична интервенция.

Показания: Alprostapint – при *ВСМ със зависимо от артериалния канал белодробно кръвообращение*: атрезия (свърхтежка стеноза) на белодробната артерия с интактна междукламерна преграда; атрезия на трикуспидалната клапа; екстремна форма на тетралогия на Fallot и др.; Alprostapint – при *ВСМ със зависимо от артериалния канал системно кръвообращение*: коарктация на аортата, синдром на прекъсната аортна дъга, критична аортна стеноза, хипопластично ляво сърце; Alprostapint – при *транспозиция на големите артерии*; Alprostapint – при *белодробна хипертония*; Prostavasin – при ХОАБ (III и IV ст.), болест на Рейно, мезентериална исхемия, ерготизъм.

Приложение: (1) *Alprostapint в микронедиумпийта*. Коцентратът Alprostapint 500 mcg не трябва да влиза в директен контакт с пластмасови повърхности, поради което се препоръчва да се влее *ex tempore* в приготвения разтвор за инфузия. Alprostapint задължително се прилага разреден до 100 или 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза под форма на непрекъсната венозна инфузия чрез префузор или инфузионна помпа през самостоятелен голям венозен път – v. jugularis interna, v. subclavia, v. femoralis. В избрания венозен път не се вливат други лекарства или разтвори (поради риск от болусно увеличаване на дозата). Началната доза под форма на венозна инфузия е 0,05 mcg/kg/min. При цианотичните ВСМ със зависимо от артериалния канал белодробно кръвообращение терапевтичен ефект се развива най-често 30 до 40 min след началото на инфузията, а при ВСМ със зависимо от артериалния канал системно кръвообращение – след окло 3 h. При липса на ефект дозата може да се увеличи на 0,1 mcg/kg/min, максимално до 0,4 mcg/kg/min (с последната доза обаче рядко се постига терапевтичен ефект). След постигане на терапевтичен ефект дозата се понижава до възможно най-ниската, при която се запазва този ефект. Обикновено след постигане на оптимален ефект дозата се намалява до 0,025 mcg/kg/min, а след това в продължение на няколко часа се намалява до възможно най-ниската. В повечето случаи терапевтичен ефект се поддържа с 0,01 mcg/kg/min. Продължителността на инфузията не трябва да превишава 72 h. При инфузия на Alprostapint на новородени с ВСМ задължително трябва да се мониторира: кръвни газове в артериалната кръв (парциално налягане на кислорода и въглеродния диоксид), pH на артериалната кръв, артериално налягане, ЕКГ, сърдечна и дихателна честота, характер на дишането, артериално налягане на долните крайници, оценка на феморалния артериален пулс, часова диуреза. При новородени с т.м. под 2 kg често се наблюдава апнея, което предполага да има готовност за интубация и апаратно дишане. При предозиране на алпростадил, проявяващо се с брадикардия и апнея, инфузията се прекратява и се провежда адекватна терапия, след която инфузията се възобновява внимателно. (2) *Prostavasin при възрастни:* а) *Интраартериална инфузия:* 20 mcg Prostavasin, разреждени в 50 ml физиологичен разтвор, се инфузират отначало в доза 10 mcg в продължение на 60–120 min. При необходимост дозата може да бъде удвоена. б) *Интравенозна инфузия:* 40 mcg Prostavasin, разреждени в 100 до 250 ml физиологичен разтвор, се инфузират в продължение на 2 h, 1 или 2 пъти на ден.

Взаимодействия: При едновременно приложение на алпростадил с антикоагуланти, цефамандол, цефоперазон, цефотетан, тромбоцитни антиагреганти и фибринолитичи се увеличава рискът от кръвоизливи. При комедикация с алфа-адреномиметици вазодилатативният ефект на алпростадил отслабва. При комедикация с вазодилататори се наблюдава хипотензия.

Нежелани реакции: Дозозависима апнея, фебрилитет, лицева хиперемия, брадикардия, диария, инфекции, хипотензия, тахикардия, припадъци. При по-малко от 1% от случаите са възможни: анемия, анурия, тахипнея, обструктивно дишане, мозъчен кръвоизлив, конгестивна сърдечна недостатъчност, ДИК синдром, отоци, стомашен рефлукс, AV блок от II степен, хематурия, хиперемия, хиперкапнея, кетонова хиперликемия (у новородени на майки със ЗД), свръхвъзбудимост, хипер-/хипокалиемия, хипогликемия, хипербилирубинемия, хипотермия, РДС с дихателна депресия, мускулна (вкл. вратна ригидност), тромбоцитопения, надкамерна тахикардия, камерна фибрилация. Ако инфузията продължи над 10 дни се развива хиперостоза на дългите кости и нарушаване минерализацията на плоските кости; тези НЛР са обратими след прекратяване на инфузията. В единични случаи е наблюдавана хиперплазия на антрумната стомашна мукоза или пилороспазм. При *i.v.* въвеждане са възможни локални НЛР: еритем, хематом, обрив. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствените продукти, РДС у новородени, спонтанно отваряне на артериален канал, доказване на окончателен затворен d. arteriosus; ХОББ, сърдечни аритмии, СН, белодробен оток; бременност, кърмене.

C01EB Други СС препарати

1. Лекарства

ADENOSINE* – INN (АТC код: C01EB10)

● **Adenocor*** (Sanofi Winthrop) – инжекционен разтвор 6 mg/2 ml в ампули (оп. 6 бр.). ▼ Аденозинът има много кратък $t_{1/2\beta}$ (10 до 30 s). Бъбреците и черният дроб не участват в метаболизма му, поради което неговата ефективност не се променя при бъбречна и/или ЧН. ▲ Аденозинът стимулира специфични мембранни рецептори – A_1 и A_2 , които са свързани съответно с инхибиране или стимулиране на аденилатциклазата, респ. с намаляване или увеличаване вътреклетъчното съдържание на cAMP. Стимулирането на A_1 -рецепторите отваря калиевите канали, инхибира SA и главно AV възела и потиска AV проводимост; предизвиква още бронхоконстрикция и бъбречна вазоконстрикция. Стимулирането на A_2 -рецепторите предизвиква вазодилатация (вкл. коронародилатация), потиска тромбоцитната агрегация и активира ноцицептивните аферентни неврони в сърцето. Вероятно освобождавания при исхемия аденозин участва в механизма на стенокардната болка. Венозната инфузия на аденозин предизвиква артериална хипотензия.

Показания: Пароксизмална SV тахикардия с тесен QRS комплекс. При пациенти, претретиран с бета-блокери или болни със СН, аденозинът се предпочита пред верапамил и дилтиазем при лечение на SV тахикардия за избягване на потискащите ефекти върху SA и AV възел. Във връзка с неговия кардиодепресивен и периферен вазодилатиращ ефект верапамилът може да бъде фатален, ако се приложи на болни с камерна тахикардия, докато аденозинът с неговия краткотраен ефект не повлиява вентрикуларната тахикардия.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Прилага се само в болници с възможности за сърдечно мониториране и кардиореспираторна реанимация. *Началната доза* при възрастни е 3 mg аденозин (според FDA – 6 mg). Тя се въвежда bolus i. v. (за около 2 s). Ако след тази първа доза не се прекъсне надкамерната тахикардия още в първите 1–2 min, допълнително bolus i. v. се въвеждат 6 mg. Ако и след втората доза аденозин не се получи терапевтичен ефект, се прилага допълнително трета доза (12 mg bolus i. v.). МЕД е 12 mg.

Взаимодействия: Дипиридамол инхибира метаболизирането на аденозина и при едновременното им приложение дозата на аденозина трябва да се намали значително. Метилксантините (кофеин, теофилин) конкурентно изместват аденозина от неговите рецептори и го правят по-малко ефективен.

Нежелани реакции: Хипотензия, главоболие, гръдна болка, инхибиране на SA или AV възел, зачервяване на лицето, скъсяване на дишането/диспнея, хипервентиляция, (при 12% от случаите), замаяност, гадене, болки във врата и гърба, замъглено виждане. **Противопоказания:** Бронхиална астма, AV блок от II или III степен, синдром на болния синусов възел.

IVABRADINE – INN (АТC код: C01EB17)

● **Bixbera®** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 и 180 бр.). ● **Brediwal®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). ● **Corlentor®** (Les Laboratoires Servier) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). ● **Ivabradine Anpharm®** (Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98 и 112 бр.). ● **Ivabradin Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). **Ivabradine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98 и 112 бр.). ▼ Оралната бионаличност на ивабрадин, приет в доза 5 mg е 40% (поради изразен first-pass ефект), СПП е 70%, t_{max} 1 h, C_{ss} 10 ng/ml, $t_{1/2\beta}$ 11 h и бъбречен клирънс 70 ml/min. ▲ Ивабрадин е селективен инхибитор на If-смесените натриево-калиеви канали в синусовия възел, отговорни за бавната диастолична деполяризация и честотата на АП. If-каналите са основен регулатор на сърдечната честота, която е важен рисков фактор за развитие на ССЗ. Ивабрадин забавя сърдечния ритъм с 14–15/min, намалява кислородната консумация и хипоксията в миокарда и понижава СС риск. Брадикардната активност на препарата, приложен р.о. в доза 5 mg/12 h, е сравнима с тази на атенолола, приет в доза 50 mg. Предимство на ивабрадина е, че не променя коригирания QT интервал ($QT_c = QT/RR$), не повлиява съществено артериалното налягане, AV проводимостта, реполяризацията и инотропизма на сърцето; не влошава кръвооросването на крайниците.

Показания: (1) За симптоматично лечение на хронична стабилна *angina pectoris* при възрастни пациенти с нормален синусов ритъм, но със сърдечна честота ≥ 70 min при: а) противопоказания, респ. непоносимост към бета-

блокери; б) в комбинация с бета-блокери, ако терапията с последния, приложен в оптимална ДД, не дава адекватен контрол. (2) За лечение на ХСН клас II, III и IV по NYHA със систолна дисфункция, при пациенти в синусов ритъм, при които сърдечната честота е ≥ 75 min, в комбинация със стандартна терапия (включваща бета-блокери или ако лечението с последния е противопоказано, респ. не се понася).

Приложение: Обикновено лечението започва с 5 mg два пъти на ден. Таблетките се приемат по време на хранене. В зависимост от терапевтичния отговор след 3 до 4 седмици дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти на ден. Ако в хода на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно до 50 удара/min или пациентът има симптоми, свързани с брадикардия – световъртеж, уморемост или хипотензия, дозата трябва постепенно да се намали, вкл. и до допустимата доза от 2,5 mg два пъти дневно. При развитие на трайна брадикардия (сърдечна честота под 50 удара/min) терапията се прекратява. При болни ≥ 75 г. терапията с ивабрадин започва с ниска начална доза – по 2,5 mg сутрин и вечер. Не се налага корекция на ДД при пациенти с БН и КК над 15 ml/min.

Взаимодействия: Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на същия ензим. Затова не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други негови субстрати. Лекарствата инхибитори на CYP3A4 (особено кетоконазол и йозамицин) могат да повишат няколко пъти плазмените концентрации на ивабрадин. Индукторите на този ензим понижават плазмените му нива.

Нежелани реакции: В около 14,5% са наблюдавани *светещи феномени (фосфени)* – преходна яркост в ограничена зона от зрителното поле, провокирани от внезапни промени в осветлението. При 77,5% от случаите фосфените преминават по време на самото лечение, при 24% отзвучават след него и едва при около 1% се налага прекъсване на терапията. Съобщава се също за замъглено виждане. По-редки НЛР: брадикардия (при 3,3%) в първите 60 до 90 дни, AV блок от I ст., камерни екстрасистолы, палпитации, надкамерни екстрасистолы; гадене, констипация, диария; главоболие, замаяване (вероятно свързана с брадикардията), световъртеж, диспнея; мускулни крампи; хиперурикемия, хиперкреатинемия, еозинофилия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ивабрадин или лактоза (помощно вещество); сърдечна честота под 60 min преди започване на лечението, кардиогенен шок, ОМИ, тежка хипотензия (артериално налягане под 90/50 mm Hg), тежка ЧН, синдром на болния синусов възел, SA блок, AV блок от III ст., CH III–IV функционален клас по NYHA (поради липса на данни), зависимост от пейсмейкър, нестабилна angina pectoris, комедикация със силни CYP3A4 инхибитори (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, йозамицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, нефазодон*) или с кардиодепресивни калциеви антагонисти, бременност, кърмене, галактозна непоносимост, лактозен дефицит на Lapp, глюкозо-галактозна малабсорбция, пациенти под 18 г.

MELDONIUM* – INN (АТС код: C01EB22)

• **Mildronate*** (Гриндекс АС – Латвия) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.); капсули по 250 mg (оп. по 10 и 40 бр.) и 500 mg (оп. по 10 и 60 бр.). ▼ Оралната бионаличност на продукта е висока (78%). В организма той се разгражда до два метаболита, екскретирани се с урината. Има $t_{1/2}$ от 3 до 6 h, но за пълното му излъчване от организма според изследвания на френски учени са нужни > 120 дни. ▲ Мелдониум е *структурен аналог на гама-бутиробетаина (ендогенен продукт със съдоразширяващо действие, дължащо се на стимулиране синтеза на азотен оксид в съдовия ендотел)*. Подобрява кръвообращението в исхемизирани тъкани, забавя и отслабва образуването на некротични зони, скъсява възстановителния период. При пациенти с ХСН той увеличава миокардните контракции, повишава прага на издръжливост при физически натоварвания и намалява честотата на стенокардните пристъпи. Максималният му ефект се развива след 1 до 2 h.

Показания: Предписва се на възрастни в комплексната терапия на ИБС, вкл. ОМИ; ХСН; мозъчни инсулти, цереброваскуларна недостатъчност; постоперативен период (за скъсяване срока на рехабилитация); хипертонична и диабетична ретинопатия; хроничен бронхит, бронхиална астма (като имуномодулатор); понижена работоспособност; физическо пренапрежение.

Приложение: (1) При стабилна стенокардия мелдониум се приема орално в доза 250 mg/8 h 3 до 4 дни, след това се продължава с 250 mg/8 h през интервали от 3 до 4 дни в продължение на 45 дни. (2) При ОКС и ОМИ мелдониум се въвежда струйно i.v. в доза от 500 до 1000 mg един път на ден, после се продължава с орално приложение в доза 250 mg/12 h 3 до 4 дни, след което – по 250 mg/8 h два пъти в седмицата. (3) В остратата фаза на нарушенията в мозъчното кръворосяване препаратът се въвежда i.v. в ДД от 500 до 1000 mg в продължение на 10 дни. След това той се приема орално в същата ДД, разделена в 2 или 4 приема. (4) При дистрофични и съдови заболявания на ретината мелдониум се инжектира *парабулбарно* в доза 50 mg/0,5 ml/24 h в продължение на 10 дни. (5) При физическо пренатоварване се приема в доза 250 mg p.o. през 8 или 6 h в продължение на 10 до 14 дни.

Предупреждение: От 1.01.2016 г. по решение на WADA мелдониум е включен към допинговите препарати по предложение, направено от допинговата организация на САЩ в навечерието на лятната олимпиада в Бразилия (2016 г.).

Взаимодействия: Мелдониум потенцира действието на СГ, коронародилаторите, адренергичните инхибитори.

Нежелани реакции: Много рядко – диспнея, тахикардия, промени в артериалното налягане, алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към мелдониум, бременност, лактация, повишено вътречерепно налягане, вътречерепни тумори, нарушен венозен отток.

RANOLAZINE – INN (АТС код: C01EB18)

• **Ranexa*** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – таблетки по 375 и 500 mg. ▲ Ранолазин *намалява миокардния натриев инфлукс*. В резултат се нарушава дейността на мембранните натриево-калциеви канали и се *потиска калциевия инфлукс в миокарда*, което води до *миокардна и коронарна релаксация*, подобряване на коронарното кръворосяване и облекчаване на стенокардната симптоматика.

Показания: За адювантна терапия при възрастни пациенти със стабилна стенокардия, ако заболяването е неадекватно контролирано, а също при непоносимост към лекарства от първа линия (бета-блокери и/или калциеви антагонисти).

Приложение: Оралната терапия започва с 375 mg два пъти на ден. МДД е 1500 mg, разделена на два приема.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, констипация, астения.

TRIMETAZIDINE – INN (ATC код: C01EB15)

● **Apstar® 35** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки с удължено освобождаване 35 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.).
● **Energotrim®** (Sandoz d.d.) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Moduxin MR®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 60, 120 и 180 бр.). ● **Neotri MR®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 60 бр.). ● **Prectazidine MR®** (Медика АД) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Predozone*** (Labormed Pharma S.A.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Predictal MR®** (Servier) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. 60 бр.). ● **Pretimectal®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки с удължено освобождаване 35 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **TevaTrim®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 30 mg (оп. по 30, 60, 90, и 100 бр.). ● **Trimductal®** (Софарма АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 15 и 60 бр.). ● **Trimepect®** (PharmaSwiss Eesti OÜ) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Trimetacor®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trimetazidine DC PR®** (Dema Consult s.r.o.) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Trimetazidine Ratiopharm*** (Ratiopharm GmbH) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Trimetazidine Vitania®** (Merckle GmbH) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trimetazigen MR®** (Mylan S.A.S.) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 20, 30, 40, 60 и 90 бр.). ● **Vascotasin®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. 60 бр.).
▼ Триметазидин с модифицирано освобождаване (MR) на активната субстанция има удължено концентрационно плато до 11 h. ▲ Той потиска дълговерижната 3-кетотацил CoA тиолаза и пренасочва метаболизма към окисление на глюкозата чрез инхибиране на окислението на мастни киселини. Това засилва синтеза на АТФ и намалява ацидозата в тъкани, подложени на хипоксия и исхемия и води до висока антиангинозна и антиисхемична ефективност. Оптимизира се митохондриалния енергиен метаболизъм и се обезпечават енергийно Na^+/K^+ трансмембранна помпа. Увеличава се коронарния резерв и се осигурява миокардна цитопротекция.

Показания: За симптоматично лечение на angina pectoris при възрастни, които не са адекватно контролирани или имат непоносимост към други антистенокардни лекарства от първа линия (бета-блокери и/или калциеви антагонисти).

Приложение: Таблетките триметазидин от 35 mg се премат по една сутрин и вечер по време на хранене, а тези от 20 mg – 3 пъти на ден. На фона на триметазидин ДД от органични нитрати значително намалява. При пациенти с ИБС толерантността към физическо натоварване се проявява след двуседмично лечение.

Нежелани реакции: Астения; замаяност, сънливост или безсъние, *двигателни нарушения* (паркинсонизъм, различни видове тремор, нестабилна походка), *отзвучаващи* около 4 мес. след прекратяване на терапията; палпитации, екстрасистол, тахикардия, ортостатична хипотония; обрив, сърбеж, уртикария, остра генерализирана екзантема, пустулоза, ангиоедем; агранулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура; изключително рядко – хепатит.
Противопоказания: Повишена чувствителност към триметазидин.

2. Фитопрепарати и ХД

ADLiquid™ CARDIO SUPPORT (AD Medicine) – колоиден разтвор 237 ml в тъмна бутилка (оп. 1 бр.). ХД. В 15 ml колоиден разтвор с вкус на праскова се съдържат: ретинол палмитат 1500 mcg, бета-каротин 7 mg, аскорбинова киселина 300 mg, токоферол 100 mg, рибофлавин 5.1 mg, никотинамид 20 mg, пиридоксин 10 mg, фолиева киселина 400 mcg, цианокобаламин 30 mcg, калций 75 mg, магнезий 30 mg, цинк 5 mg, селен 100 mcg, мед 1 mg, манган 2 mg, калий 70 mg, екстракт от глог 50 mg, банан 50 mg, прах от листа на спанак 10 mg, екстракт от листа на люцерна 5 mg, екстракт от листа на G. biloba 25 mg, коензим Q₁₀ 5 mg, оризово масло 150 mg, концентрат от растителни стероли 50 mg, карнитин 50 mg, хесперидин 50 mg и ликопен 300 mg. Общото количество въглехидрати е 750 mg/15 ml, а енергийната му стойност – 3 kcal/15 ml.

Препаратът подобрява помпената функция на сърцето и е средство за възстановяване на миокарда и регулиране на сърдечната фреквенция. С колоидната лекарствена форма се осигурява висока степен на СЧ резорбция на БАВ на тази ХД, която се препоръчва при пациенти със ССЗ (АХ, ИБС, СН, хиперхолестеролемия, вирусен миокардит, кардиомиопатии) и спортисти. Препоръчителната ДД е от 10 до 15 ml. ДД се разпределя в 1 до 3 орални приема преди хранене. Може да се разрежда с вода или сок.

CARDIOPLANT® (Dr Willmar Schwabe GmbH) – филм-таблетки, съдържащи сух екстракт от цветовете и листата на глог (оп. по 50 и 100 бр.). ДД 3 x 1–2 таблетки.

LEVOCARNITINE (вж. гл. A16AA)

UBIQUINONE (ХД)

● **Coenzyme Q₁₀** (Schmidt-N, Naturpharma, Walmark) – капсули 15 mg (оп. 60 бр.). ● **Coenzyme Q₁₀ plus** (PM International) – капсули, съдържащи 30 mg убиквинон и 36 mg токоферол и емулсия за орално приложение във флакони по 30 ml, съдържаща 30 mg/ml убиквинон и 36 mg/ml токоферол. ● **Коензим Q₁₀** (Sopharma AD – Jamieson Lab.) – капсули

120 mg (оп. 30 + 30 бр.). Активните съставки на *Coenzyme Q10 plus* се намират в емулсионна основа, поради което имат висока СЧ резорбция. При ИБС е намалена продукцията на АТФ поради нарушен енергиен митохондриален метаболизъм. В клетките се натрупват междинни метаболити (лактат, ацетил-СоА и др.), които увреждат биомембраните и нарушават миокардната функция. *Ubiquinone* е компонент на митохондриалната дихателна редокс-система. Той стимулира синтеза на АТФ и възстановява понижена съкратимост на миокарда. В условията на тежка исхемия той може да намали размера на развиващата се миокардна некроза. Тъй като убиквинон не води непосредствено до повишаване на коронарния кръвоток, както и до понижаване на кислородната консумация, неговият ангиангинален ефект се проявява бавно в продължение на 1–3 мес. Убиквинон има биостимулиращ, антиоксидантен и известен атеропротективен ефект. Подобрява СС и когнитивната функция, сперматогенезата и мъжкия фертилитет. Назначава се орално в ДД 30 mg, разделена на 3 ЕД. Препаратът Коензим Q₁₀ от 120 mg се приема в ДД 1 капсула.

TINCTURA ADONIDIS VERNALIS („Евелин-29“) – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Спиртна тинктура, получена от *Herba Adonidis vernalis titrata*. В 1 g тинктура има 54 k. Прилага се като поддържаща терапия при начална форма на СН и в паузите на дигиталисова терапия. Приема се от 5 до 15 k 3–4 пъти на ден.

TINCTURA CONVALLARIAE MAJALIS („Евелин-29“) – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Приготвя се от стръковете на момината сълза – *Convallariae majalis*. Съдържа карденолидите конвалотоксин и конвалозид, които нямат кумулативен ефект. Положителното им инотропно действие е слабо. Прилага се като поддържаща терапия при начална форма на СН и в паузите на дигиталисова терапия. Приема се 10–20 k 2–3 пъти на ден. МДД е 60 k. Често се комбинира с *Tinctura Valerianae* и *Tinctura Crataegi*.

TINCTURA CRATAEGI OXYACANTHAE (Evelin – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Получава се от надземната част на глога – *Crataegus oxyacantha* L. Съдържа кверцетрин, кверцетин, терпенови киселини. Подобрява коронарното кръвообращение. Показана е при сърдечна невроза, ангионеврози, леки форми на пароксизмална тахикардия. Предписва се по 15 до 20 k 3–4 пъти на ден (обикновено с равни части *Tinctura Valerianae* и *Tinctura Convallariae majalis*).

C02 АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

Фармакологична класификация на АХЛ

- 1 Лекарства, действащи върху РААС
- 2 Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали)
- 3 Лекарства, намаляващи повишения симпатиков тонус
- 4 Диуретици
- 5 Миотропни АХЛ
- 6 Перорални комбинирани АХЛ
- 7 Лекарства, ефективни при хипертонични кризи
- 8 Препарати, показани при белодробна АХ

Клиничната класификация на АХЛ се основава на тяхната фармакодинамика и на патогенезата на АХ. Тя предлага възможности за рационални комбинации и има следния вид: **А:** ACE инхибитори и АТ₁-инхибитори. **В:** Бета-блокери. **С:** Калциеви антагонисти. **Д:** Диуретици.

Артериалното налягане трябва да се поддържа през цялото денонощие, вкл. в ранните сутрешни часове (особено след полунощ от 4 до 8 часа сутринта), в нормални стойности. Както отбелязва проф. д-р Св. Торбова (2014), председател на Българската лига по хипертония, има промяна във възприеманите доскоро норми за прицелните стойности на артериалното налягане и вече не важи правилото „Колкото по-ниско, толкова по-добре“. Когато при домашни условия се измерва кръвното налягане, **за норма вече се приема 135/85 mm Hg**. За пациенти над 60 г. днес възприетите от кардиолозите прицелни стойности са **140/90 mm Hg**, а при хора над 80 г. – **150/90 mm Hg**. Най-меродавни са стойностите на кръвното налягане, измерени сутрин при ставане от сън и в края на деня към 5 или 6 часа след обед.

Compliance (съучастие, съпричастност) на пациента. Успехът в лечението на АХ в изключително голяма степен зависи от осъзнатото съгласие и постоянното сътрудничество (съпричастност) на пациента към предписаното лечение, диета и стил на живот. Клиничните наблюдения показват, че хипертонично болните проявяват нисък compliance.

Ранното започване на фармакотерапията на АХ и нейното непрекъснато съчетаване с многофакторен рисков контрол са с доказани предимства. Вероятно затова големият и високо ерудиран наш клиницист акад. Ч. Начев (1936–2005) обичаше да казва, че „ССЗ са събран начин на живот“. Многофакторният рисков контрол включва: 1 поддържане на ИТМ във физиологични граници (18,5–24,9); 2 прекратяване на тютюнопушенето (хроничната никотинова зависимост нарушава функциите на ВНС, особено в периода от 22 часа вечерта до 8 часа сутринта, което се изразява в понижаване на барорефлекторната чувствителност и увеличаване на плазмените нива на катехоламините); 3 лечение на метаболитния синдром и ограничаване приемането на сол (натриев хлорид) с храната до 5 g/24 h; 4 спиране или поне ограничаване консумацията на алкохолни напитки до еквивалентното на 28 ml/24 h количество чист етанол (resp. 130–150 ml сухо червено вино на ден); 5 ограничаване консумацията на наситени (животински) мазнини; 6 отказ от злоупотреба с кафе и кофеин-съдържащи напитки; 7 увеличаване консумацията на риба (≥ 3 пъти седмично); 8 редовна консумация на повече пресни зеленчуци и плодове, съдържащи калиеви, калциеви и магнезиеви соли, плюс умерена всекидневна физическа активност без изометрични упражнения; 9 избягване на нервно-психическите

напрежения, семейния и психосоциалния стрес; ● нормализиране на липидния статус и плазмените нива на хомоцистеин.

➤ **Адювантни лекарства.** Контролът на *липидния статус* с лекарства (статици и др.) и подходящата балансирана диета, както и редовното профилактично приемане на **тромбоцитни антиагреганти** (напр. аспирин 100 mg/24 h) забавя значително прогресирането на атеросклерозата и АХ. Използването на **ноотропи** (*пирацетам*) и **церебрални вазодилататори** (нимодипин, флунаризин, винпоцетин, нафтидрофурил) е важно за профилактиката на мозъчно-съдовите инциденти. Интермитентното (през няколко дни) използване на **анксиолитици** помага за намаляване на стреса, осигурява 8-часов сън и не води до зависимост. Трябва да се има предвид, че много от АХЛ могат да влошат липидния статус (напр. повечето β-блокери и салуретици).

➤ **Високата честота на сърдечния ритъм** е самостоятелен рисков фактор за развитие на ССЗ. Нейното поддържане при покой в рамките на 55–60 удара/мин намалява значително СС риск. В редица случаи това може да се постигне с бета-блокери, непритежаващи ISA.

C02A Антиадренергични лекарства с централно действие

C02AA Алкалоиди на *Rauwolfia* и комбинирани АХЛ, съдържащи резерпин

RESERPINE* – INN (АТС код: C02AA02) – таблетки по 0,1 и 0,25 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има рК₅₀ 6,1, р.о. *бионаличност* 40%, СПП 96%, *t*_{1/2} 50 до 100 h. Премахва плацентарната и ХЕБ. Екскретира се предимно с жлъчката и по-малка част с млякото. ▲ Проявява антихипертензивен ефект в ниски дози и антипсихотичен – във високи. Антихипертензивният ефект се обяснява с преминаване на резерпина през пресинаптичната адренергична мембрана в аксоплазмата, където той свързва и блокира *транспортния протеин, пренасящ NA във везикулите*. Норадренергичните везикули се изтощават и *артериалното налягане се понижава*. Намалява се също периферното съдово съпротивление и сърдечният дебит. Докато за антихипертензивния ефект значение има изтощаването на NA-ергичните депа в периферните адренергични неврони, антипсихотичният ефект на резерпина се обяснява с изтощаване на депата на *катехоламини* и 5-HT в синапсите на ЦНС.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: За лечение на АХ резерпинът се назначава *орално след хранене* в начална ДД 0,1–0,25 mcg.

Взаимодействия. Резерпинът потискащото действието на барбитуратите и алкохола върху ЦНС. Антихипертензивният му ефект се увеличава при *комедикация с диуретици, респ. диуретици и вазодилататори*. Тези препарати се прилагат *орално от половин до 1 таблетка 1 път на ден сутрин след закуска* и имат по-малко НЛР, защото резерпинът в тях е в ниска доза (0,1 mg).

Нежелани реакции: Сънливост (при 40 до 50% от пациентите), удължаване времето на сънуване, психическа депресия (при 25%), ажитирана депресия, кошмарни сънища, отслабване на вниманието, суицидни опити, паркинсонизъм, хореоатетози, малкомоозъчна симптоматика, гърчове (рядко), нарушено зрение, удължаване на реакционното време и отслабване способността за шофиране, миоза, птоза, намалено либидо, еякулационни нарушения; ксеростомия, повишение на тонуса и перисталтиката на СЧТ, колики, диария, хиперацидитет (активиране на язвена болест), СЧ улцерации и хеморагии, повишен апетит, хиперсаливация, увеличаване на т.м.; брадикардия, ектопичен сърдечен ритъм, СС лабилност (особено при наркоза), СН, промени в ЕКГ; назална конгестия (при 25 до 40% от случаите) и нарушено хранене на кърмачетата при приемане на резерпин от майката, засилване на бронхиалната секреция и бронхоспазма при пациенти с бронхиална астма, диспнея (при 5 до 11% от случаите); нарушаване на менструалния цикъл, потискане на фертилитета, извънпуперална лактация, гинекомастия; тромбоцитопения и агранулоцитоза; отоци; обриви; фалшиво позитивиране на теста за антитела срещу ядрени фактори. **Противопоказания:** Сърдечна декомпенсация, брадикардия, коронарна и церебрална склероза, нефросклероза, язвена болест на стомаха и дуоденума, паркинсонизъм, депресия, епилепсия, феохромоцитом.

C02AB Метилдопа

METHYLDOPA – INN (АТС код: C02AB01)

● **Dopegyt®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 250 mg в стъклен флакон (оп. 50 бр.). ▼ Оралната бионаличност на метилдопа варира в широки граници (26–58%). Препаратът има *t*_{1/2} 2 h при НБФ и 4 h – при анурия, СПП <16%. ▲ Като конкурентен антагонист на DOPA метилдопа блокира едно от звената в синтеза на NA. Освен това той се метаболизира до алфа-метил-NA (лъжлив медиатор), който се натрупва в депата вместо NA, освобождава се под влияние на АП и стимулира α₂-адренергичните рецептори във вазомоторния център. Антихипертензивният ефект на метилдопа е по-добре изразен в изправено положение на пациента, отколкото в легнало. Сърдечният ударен обем, периферната съдова резистентност и бъбречният кръвоток се повлияват незначително. Максимално понижение на артериалното налягане се наблюдава 4–6 h след приемане на 250–500 mg метилдопа и продължава 24–48 h. При курсова терапия антихипертензивният ефект се проявява трайно след 2–5 дни. При продължителна 30–45-дневна терапия антихипертензивният ефект на препарата отслабва. След неговото спиране артериалното налягане се повишава бързо.

Показания: АХ (вкл. през време на бременността).

Рискова категория за бременност: B (р.о.).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Обикновено се започва с 250 mg p.o. 2–3 пъти на ден. ДД се увеличава с по 250–500 mg през 3 дни. МДД метилдопа е 3 g. ДД, по-ниски от 500 mg, най-често са без ефект. Обикновено метилдопа се комбинира със салуретици.

Взаимодействия: Потенциране действието на хипнотиците, усилване на депресията, предизвикана от резерпина.

Нежелани реакции: Увеличение на лактацията (при жени, които кърмят); седация, по-силно изразена през първите дни и отзвучаваща след 15–20 дни; сънливост, психическа депресия (налагаща прекратяване на терапията), халюцинации, позитивиране теста на Кумбс (в около 20% от случаите) и на теста за противоядрени антитела, гранулоцитопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, фебрилитет, задръжка на течности, повишаване на плазмения обем, отслабване на либидото, ортостатична хипотензия (рядко), влошаване на ИБС, паркинсонизъм, чернодробни нарушения, повишаване на алкалната фосфатаза и пикочната киселина в кръвта; позитивиране на аминотрансферазите и тестовите за феохромоцитом. **Противопоказания:** Чернодробни заболявания, феохромоцитом, паркинсонова болест, БН.

C02AC Клонидин и производни

CLONIDINE – INN (ATC код: C02AC01)

● **Chlophazolin®** (Sopharma AD) – ампули 0,15 mg/1 ml (оп. по 10 и 50 бр.); таблетки 0,15 mg (оп. 50 бр.). ▼ Има p.o. бионаличност 95%, t_{max} 3–5 h, $t_{1/2}$ 6–10 h, Vd 2,1 l/kg, СПП 20–40% и ТПК 0,2–2 ng/ml. ▲ Клонидин е *имидазолиново производно* – агонист на пре- и постсинаптичните α_2 -адренергични рецептори предимно в nucleus tractus solitarius и в значително по-малка степен – на имидазолиновите I_1 -рецептори във вазомоторния център на продълговатия мозък. Стимулирането на пресинаптичните α_2 -рецептори намалява норадреналиновата екзоцитоза, отслабва симпатиковия тонус и понижава артериалното налягане. При еднократен орален прием на клонидин антихипертензивният му ефект се проявява след 30–60 min и в зависимост от дозата продължава 6–10 h. Периферният агонистичен α_2 -адренергичен ефект на клонидин има по-малко значение за неговата хипотензивна активност. Клонидин и аналозите му (метилдопа, гуанфацин*) потискат освобождаването на катехоламини от хромафинните клетки на надбъбречната медула. Общата съдова резистентност се повлиява слабо. Намалява венозният рефлукс. Понижават се плазмените нива на ренин, както и рениновата секреция. Клонидин притежава *седативен ефект*, дължащ се на стимулиране на α_2 -адренергичните рецептори в locus caeruleus. За разлика от резерпина клонидин *потиска стомашната секреция*. При епидурална апликация (30–40 mcg/h) има значителен аналгетичен ефект.

Показания: АХ; лекарство от II ред за облекчаване на хероиновия или никотиновия абстинентен синдром; профилактично при мигрена, глаукома и диария, свързана със ЗД; епидурално (в комбинация с опиоидни аналгетици) при много силна и рефрактерна на други лекарства туморна болка.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновено при възрастни клонидиновата терапия започва със 75 mcg (= половин таблетка) два или три пъти дневно p.o. През интервали от 3–4 дни ДД може при необходимост да се повишава със 75 mcg до 150–300 mcg от 2 до 3 пъти на ден. МДД за възрастни е 1,2 mg орално в клинични условия. Артериалното налягане се контролира добре, ако ДД се раздели на 3 приема. При *хипертонични кризи* клонидинът се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 0,15 до 0,30 mg при *мониторинг* през 10 min на артериалното налягане, пулса и ЕКГ. Преди венозно инжектиране 0,15 mg клонидин се разреждат с 10–20 ml физиологичен разтвор. Влива се много бавно – за 10–15 min. За предотвратяване на ортостатични НЛР пациентът трябва да остане на легло в следващите 1–2 h. При парентерално приложение хипотензивният ефект на клонидина се проявява след около 10–12 min, достига максимум след 30 до 60 min и продължава от 3 до 7 h. При необходимост дозата може да се повтори. МДД клонидин парентерално е 0,75 mcg. В случай, че няма възможност да бъде инжектиран, при хипертонична криза клонидинът може да се приложи сублингвално или орално в доза 1 таблетка.

Нежелани реакции: *Ксеростомия* (дозозависима), гадене, *запек*, *главоболие*, *световъртеж*, шум в ушите, отпадналост, *спиналгия*, ортостатична хипотония, тахикардия, *гръдни болки*, *сънливост*, *удължаване на реакционното време* и *влошаване способността за шофиране*, депресия, безпокойство, тремор, замаяност, объркване, отслабване на либидото, еректилна дисфункция, *синдром на отнемане*. При развитие на импотенция и нарушения в АВ проводимостта клонидиновата терапия трябва постепенно да се прекрати. Внезапното спиране на клонидин (вкл. ненавреме взетата доза!) може да предизвика при около 14% от пациентите още през 1-ия ден *синдрома на отнемане*, който протича с главоболие, сърцебиене, хипертонична криза, вазомоторни нарушения на крайниците. При *бързо i.v. приложение* на клонидин е възможно начално преходно повишение на артериалното налягане, свързано със стимулиране на постсинаптичните α_1 -адренергични рецептори. **Противопоказания:** Тежки форми на мозъчна атеросклероза, СН, алкохолизъм, феохромоцитом, синдром на болния синусов възел; шофиране.

GUANFACINE – INN (ATC код: C02AC02)

● **Intuniv®** (Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd) – таблетки с удължено освобождаване по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 7, 28 и 84 бр.). ▼ Има висока перорална бионаличност (80%), елиминационен $t_{1/2}$ 17 h и бъбречна екскреция. ▲ Гунфацин е селективен агонист на пресинаптичните α_{2A} -рецептори, локализирани в префронталния кортекс и locus coeruleus. Той намалява пресинаптичната екзоцитоза на NA, допринася за префронталната кортикална регулация на вниманието и поведението при когнитивен дефицит. Отслабва периферния симатиков тонус, поради което понижава артериалното налягане.

Показания: *Хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието при деца от 6 до 17 г., за които стимулантите са неподходящи, не се понасят добре или са неефективни. Гуанфацин е част от цялостна програма за лечение на това хиперкинетично разстройство в комбинация с психологични, образователни и социални мерки.*

Приложение: Препоръчаната начална ДД гуанфацин при всички пациенти е 1 mg/24 h.

Предупреждения и предпазни мерки: През първата година ДД гуанфацин се титрира на всеки 3 мес. с цел да се минимизират НЛР (особено сомнолентост, хипотензия, промени в пулсовата честота, повишаване на т.м.). Сънливост се развива обикновено в началото терапията и продължава около 2 до 3 седмици.

Нежелани реакции: С честота > 10% – ксеростомия, сънливост, отпадналост, замаяност, главоболие, *констипация*, болки в корема. С честота от 1 до 10% – алопеция, астения, паметови смущения, повишен апетит, депресия, дерматит, диспепсия, дисфагия, хипокинезия, *хипотензия*, *тахикардия/брадикардия*, импотенция, диафореза, понякога безсъние, сърбеж, гадене, *синдром на отнемане*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или помощните вещества.

MOXONIDINE – INN (АТС код: C02AC05)

● **Moxogamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филм-таблетки по 0.2, 0.3 и 0.4 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Moxonigen®** (Generics Ltd) – филм-таблетки по 0.2 и 0.4 mg (оп. по 10, 38, 30 и 100 бр.). ● **Physiotens®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки по 0.2 и 0.4 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Пероралната бионаличност на моксонидин е висока (88%). Излъчва се с урината в 80% в непроменен вид. Елиминационния му полуживот при НБФ е около 2,5 h, а при УБФ – 7 h. ▲ Моксонидин е селективен агонист на имидазолиновите I₁-рецептори, локализирани в мозъчния ствол и проксималните извити каналчета на бъбреците. С имидазолиновите I₁-рецептори катехоламините (DA, NA и адреналин) не се свързват. Моксонидин отслабва симпатиковия съдов тонус и понижава артериалното налягане.

Показания: Лека до средно тежка АХ.

Приложение: Лечението започва с ДД 0,2 mg. При необходимост след 3 седмици ДД може да се повиши на 0,4 mg, разделена на 1 или 2 приема. Ако и тази ДД е недостатъчна, след още 3 седмици тя може да се повиши на 0,6 mg. МЕД моксонидин за възрастни е 0,4 mg, а МДД – 0,6 mg. При необходимост от прекратяване на моксонидиновата терапия, това трябва да става чрез постепенно пнижаване на ДД.

Взаимодействие: Моксонидин може да повиши действието на ТЦА, а последните може да намалят неговата активност (не се препоръчва едновременно им приложение). Седативният ефект на бензодиазепините и алкохола може да се засили при едновременно приложение с този продукт. Ако моксонидин се използва в комбинация с бета-блокери и по някаква причина терапията с тези две лекарства трябва да се спре, първо постепенно се спира бета-блокерт и след няколко дни моксонидин. При използване на моксонидин от пациенти с AV блок I степен се изисква повишено внимание.

Нежелани реакции: Ксеростомия, главоболие, отпадналост, световъртеж (особено в началото на терапията), депресии, тревожност, гадене, констипация, смущения в съня, седация, отоци с различна локализация, ортостатична хипотензия, брадикардия, нарушения в мисловните процеси, шум в ушите, замаяност, ортостатична хипотензия, *болка в гърба или шията*, парестезии по крайниците, гинекомастия, загуба на либидото, *синдром на отнемане*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към моксонидин или някое от помощните вещества на таблетките, анамnestични данни за ангионевротичен оток, синдром на болния синусов възел, SA блок, AV блок от II или III степен, малигнени аритмии, СН, тежка ИБС или нестабилна *angina pectoris*, КК под 30 ml/min, *caludicatio intermitens*, болест на Raynaud, паркинсонова болест, епилепсия, глаукома, депресии, бременност, кърмене, деца под 16 г.

RILMENIDINE – INN (АТС код: C02AC06)

● **Rilmenix®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 1 mg (оп. по 28, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Tenaxum®** (Les Laboratoires Servier) – таблетки 1 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има бърза и 100% р.о. бионаличност, СПП 10%, T_{max} 2 h, МПК 3,5 ng/ml и t_{1/2β} 35 h. Метаболизира се в сравнително слаба степен в черния дроб. Около 65% от приетата доза се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Рилменидин е селективен агонист на имидазолиновите I₁-рецептори в мозъчния ствол и проксималните извити каналчета на бъбреците. Свързването му с тези рецептори в мозъчния ствол потиска симпатиковия съдов тонус и понижава артериалното налягане, а в проксималните извити каналчета води до намаляване задържането на натриеви йони и вода. С имидазолиновите I₁-рецептори катехоламините не се свързват. Антихипертензивният ефект на рилменидин е дозозависим и продължава 24 h. В терапевтични дози не повлиява сърдечната дейност, не предизвиква задръжка на натрий и други електролитни нарушения, не променя глюкозния толеранс и метаболитния статус на пациента.

Показания: АХ.

Приложение: По 1 mg на ден орално (сутрин по време на хранене). При недостатъчна ефективност след 30-дневно лечение ДД се повишава на 2 mg. При КК >15 ml/min не се налага промяна в дозовия му режим.

Нежелани реакции: Астения, тахикардии, безсъние или сънливост, епигастралгия, ксеростомия, диария, еритем, обриви, сърбеж, оток, ортостатичен колапс, сексуални нарушения, безпокойство, депресия; синдром на отнемане (при около 6% от пациентите). При *предозиране* се наблюдава значителна хипотензия и нарушения на условнорефлекторните реакции. По преценка на лекаря се прави стомашна промивка и може да се използват адреномиметици. Рилменидин се елиминира лесно с урината. **Противопоказания:** Тежка депресия, КК <15 ml/min, консумация на алкохол, шофиране по време на терапия, свръхчувствителност към рилменидин, бременност, кърмене, деца.

C02C Антиадренергични лекарства с периферно действие

C02CA Алфа-адренергични блокери

DOXAZOSIN – INN (ATC кодове: C02CA04)

● **Cardura®** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ● **Cardura XL®** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки с изменено освобождаване по 4 и 8 mg (оп. по 28 бр.). ● **Doxazosin Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd.) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 10, 14, 15, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Doxazosin Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Hyzazin® 4** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 4 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 28, 30, 50, 98 и 100 бр.). ● **Kamiren®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ● **Kamiren XL®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 4 mg с изменено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Zoxon®** (Zentiva k.s.) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▲ Доксазозин е селективен конкурентен блокер на постсинаптичните α_{1A} -адренергични рецептори, притежаващ 50% от блокиращата активност на празозин. Той понижава артериалното налягане. Отстранява също и симптомите на дисфункция на пикочния мехур.

Показания: АХ в комбинация с други АХЛ; за бързо облекчаване симптомите на дисфункция на пикочния мехур при ДХП.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Началната ДД доксазозин за възрастни е 1 mg p.o. При необходимост през 1–2 седмици ДД може да се удвоява, съответно на 2, 4, 8 и максимално 16 mg. ПД е 2–4 mg/24 h.

Взаимодействия: Доксазозин отслабва ефектите на НСПВЛ. Диуретиците и бета-блокери засилват неговата антихипертензивна активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, депресия, палпитации, аритмия, хипотензия, шум в ушите, отпадналост, сънливост или възбуда, астения, ксеростомия, повръщане, диария или запек, отслабване на либидото; болки в скелета, рамото, шията, гърба; зрителни смущения, конюнктивит; ринит, епистаксис. При *предозиране* – тежка хипотензия, тахикардия, замаяност.

PRAZOSIN – INN (ATC код: C02CA01)

● **Prazosin Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 2 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Има екстензивен чернодробен метаболизъм, р.о. бионаличност 43–82%, СПП 92–97% и $t_{1/2}$ 2–4 h. ▲ Антихипертензивният ефект на празозина се дължи на блокиране на постсинаптичните α_1 -адренергични рецептори в артериолите и вените, понижаване на тоталната съдова резистентност и артериалното налягане. Празозин не блокира пресинаптичните α_2 -рецептори и не нарушава отрицателната обратна връзка, контролираща норадреналиновата екзоцитоза. Той не предизвиква компенсаторна тахикардия, не увеличава сърдечния ударен обем, *не повишава плазмената ренинова активност и не повлиява липидния статус*.

Показания: АХ, резистентна на фармакотерапия ХСН (в ниски ДД), болест на Raynaud.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва с ниска орална доза празозин (обикновено 0,5–1 mg еднократно вечер) с цел изпитване поносимостта на пациента и за предотвратяване развитието на ортостатична хипотония. Стандартната дозировка много често е 1–2 mg 2–3 пъти на ден. МДД а възрастни е 20 mg. Антихипертензивният ефект на препарата се проявява най-добре след 4–6-седмично лечение и се запазва няколко дни след спиране на терапията. След многомесечна терапия обаче обикновено антихипертензивният ефект на празозин значително отслабва. Празозин може да се комбинира със салуретици.

Нежелани реакции: Световъртеж, главозамаяване, сърцебиене, главоболие, шум в ушите, отпадналост, често уриниране, повдигане, нарушения на съня, ортостатичен колапс. Празозинът има *висок афинитет към α_1 -рецепторите във вените*, което обяснява ортостатичните реакции още при първото му приемане (first dose), както и благоприятния му ефект при СН. *Ортостатичната хипотония* се проявява обикновено в първите 30–120 min след оралния прием. Тя е *дозозависима* и може да се наблюдава както през първите дни на лечението, така и през целия терапевтичен курс. Почувствителни в това отношение са ПНВ, а също и болни с намален кръвен обем или с ограничение на солта в диетата. При болни със СС недостатъчност ортостатична хипотония се наблюдава значително по-рядко. Около 20% от лекуваните с празозин пациенти са "nonresponders" и не реагират при лечение. **Противопоказания:** Деца под 12 г.; стенокарди пристъпи, ОМИ; застойна СН, дължаща се на аортна стеноза, митрална стеноза, констриктивен перикардит, сърдечна тампонада или белодробна емболия; тежка БН, повишена чувствителност към празозин, шофиране по време на терапията.

URAPIDIL – INN (ATC код: C02CA06)

● **Tachyben®** (EVER Neuro Pharma GmbH) – инжекционен разтвор 25 mg/5 ml и 50 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/20 ml в ампули (оп. 5 бр.). ▼ Антихипертензивният ефект на урапидил се дължи на: а) *селективно блокиране на алфа-адренергичните рецептори в резистивните съдове* (периферно действие) и б) *модулиране активността на СС център* (водещо до понижаване на симпатиковия тонус).

Показания: Хипертонични кризи; тежки форми на АХ; АХ, резистентна на лечение.

Приложение: (1) *Венозно* в доза от 10 до 50 mg урапидил се инжектира бавно при постоянно мониториране на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на първите 5 min. Същата доза (10 до 50 mg) при необходимост може да се повтори. (2) *Интравенозната инфузия* се използва за поддържане на стойностите на артериалното налягане, постигнати след венозната инжекция. Препоръчваната начална скорост на инфузия е 2 mg/min.

ПД е 9 mg/h (респ. 250 mg урапидил, разредени с 500 ml разтворител, съответстващо на 44 k/2.2 ml/1 mg). Урапидил се разрежда с физиологичен разтвор или с глюкоза (5% или 10%).

Взаимодействия: Алфа-блокери, баклофен, невролептиците и ТЦА потенцират действието на урапидил, а ГКС отслабват неговия ефект.

Нежелани реакции: Тахикардия, палпитации, респираторен дистрес, ритъмни нарушения; повръщане, отпадналост, главоболие, потене; тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към урапидил, стеноза на аортния истмус, хемодинамично активен артериовенозен шънт, бременност, кърмене.

C02D Лекарства, разширяващи предимно гладката мускулатура на артериолите

C02DD Нитроферицианидни производни

SODIUM NITROPRUSSIDE – INN (АТС код: C02DD01)

● **Naniprus®** (Софарма АД) – прах 30 mg за инжекционен разтвор в ампули с вместимост 10 ml, плюс 5 ml разтворител – стерилна апиrogenна вода за инжекции (оп. по 1 бр. плюс черен полиетиленов плик). Съхраняван на тъмно и при температура под 25 °C, лекарственият продукт има срок на годност 5 г. ▼ Нитропрусид има кратък $t_{1/2}$ (<10 min) и действието му е кратко, което изисква непрекъсната i.v. инфузия. В еритроцитите се извършва електронен трансфер от желязото на хемоглобина към молекулата на нитропрусид; получава се метхемоглобин и нестабилен нитропрусиден радикал, който бързо се разгражда и освобождава цианиден радикал. Цианидите са способни да инхибират цитохромоксидазата и да потиснат клетъчното дишане. По-голямата част от тях обаче остава вътре в еритроцитите и не влияят върху клетъчното дишане. Малка част цианиди дифузира през еритроцитната мембрана в кръвната плазма, където се превръща в тиоцианати, чийто плазмен полуживот е дълъг (2,7–7 дни). Тиоцианатите се елиминират с урината. При непрекъсната и продължителна i.v. инфузия на нитропрусид може да се наблюдават симптомите на тиоцианатна токсичност (главоболие, обща отпадналост, гадене, потискане на тиреоидната функция). Затова при продължителна от 3 дни нитропрусидна инфузия е важно да се мониторира плазмените тиоцианатни и цианидни нива.

▲ Нитропрусид (нитроферицианид) е много мощен неорганичен неселективен нитрогазодилатор. Той е пряк донор на NO. В съдовия ендотел NO взаимодейства със сулфхидрилни (тиолови) посредници и свързва SH-групи, при което се получават нитрозотиоли (R-SNO). Нитрозотиолите навлизат в гладкомускулните клетки на съдовете, където активират гуанилатциклазата и увеличават вътреклетъчната концентрация на cGMP, който отвежда свободните калциеви йони в саркоплазматичния ретикулум, а също така потиска калциевия инфлукс в гладкомускулните клетки на периферните резистивни и капацитивни съдове. Концентрацията на свободни калциеви йони в съдовите миоцити силно намалява и настъпва вазодилатация. Артериалното налягане се понижава. Нитропрусидът намалява пред- и следнатоварването на сърцето и подобрява помпената му функция. Антихипертензивният (хипотензивен) ефект на препарата е бърз, но краткотраен. При продължителна i.v. инфузия той се проявява още в първите 1–2 min и отзвучава 2–10 min след прекратяване на вливането. Хипотензията се съпровожда от тахикардия. Диастоличното налягане се понижава с 30–40% и се запазва на това ниво по време на цялата i.v. инфузия. Нитропрусидът намалява тромбоцитната агрегация.

Показания: Хипертонична енцефалопатия и хипертонични кризи (без феохромоцитом, малигнена АХ и дисекираща аневризма на аортата), резистентна на друго лечение застойна СН (най-често в комбинация с DA), остра левокамерна недостатъчност; в кардиопулмоналната хирургия за предизвикване на контролирана артериална хипотония; ерготизъм; пулмонална хипертония у деца.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Препоръчваната начална доза за възрастни е 0,3–0,5 mcg/kg/min. Средната доза е 3 до 4 mcg/kg/min, а максималната е 10 mcg/kg/min. Ако не се прояви хипотензивен ефект от доза 8 mcg/kg/min, но не повече от 0,5 mg/min (= 500 mcg/min) още през първите 10 до 15 min, инфузията се прекратява. Разтворите на нитропрусид се приготвят *ex tempore*, като се избягва директната слънчева светлина и тази на изкуствен светлинен източник. Една ампула нитропрусид съдържа 30 mg (= 30000 mcg) суха прахообразна субстанция, която отначало се разтваря с 5 ml разтворител – стерилна апиrogenна вода за инжекции. Полученият по този начин изходен разтвор се разрежда с 250–500 ml 10% манитол, физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Ако *ex tempore* приготвеният нитропрусиден разтвор промени цвета си в червен или син, той е негоден за употреба и трябва да се изхвърли. По време на самата инфузия е нужен чест контрол на артериалното налягане (през 10–15 min). При деца с белодробна хипертония венозната инфузия започва с нитропрусид в доза 1 mcg/kg/min и при необходимост през интервали от 20 до 60 min тя се повишава с 1 mcg/kg/min до получаване на терапевтичен ефект; най-често инфузията се провежда със скорост 3 mcg/kg/min, а максималната скорост при деца е 5 mcg/kg/min.

Взаимодействия: Манитолът засилва диурезата и антихипертензивния ефект на нитропрусид. При пациенти със СН и намален сърдечен дебит нитропрусид може да се комбинира с DA; с тази комбинация се понижава налягането в белодробните капилари.

Нежелани реакции: Ортостатична хипотония. Поради образуване на тиоцианиди особено при пациенти с БН се наблюдават световъртеж, мускулни спазми, дизартрия, главоболие, психотични реакции, рефлекторна тахикардия, повишаване на плазмената ренинова активност. **Противопоказания:** Повишено вътречерепно налягане, коарктация на аортата, артериовенозни аневризми, намалена активност на метхемоглобинредуктазата, артериална хипотония, хиповолемия, свръхчувствителност към нитропрусид, комедикация с клонидин.

C02KX Други АХЛ

AMBRISANTAN – INN (АТС код: C02KX02)

● **Volibris®** (Glaxo Group Ltd.) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. п 10 и 30 бр.). ▲ Амбризентан е селективен ET_A -рецепторен блокер (антагонист) с подобно на бозентан действие (вж. по-долу). Показан е при пациенти с БАХ – клас II и III по СЗО; за подобряване на капацитета при физически упражнения. Доказана е ефикасността на Volibris както при идиопатична БАХ, така и при БАХ, дължаща се на заболявания на съединителната тъкан. На възрастни се назначава в ДД 5 до 10 mg орално. МДД – 10 mg.

BOSENTAN – INN (АТС код: C02KX01)

● **Bosentan Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.).
● **Bosentan Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 56 и 112 бр.).
● **Bosentan Welding®** (Welding GmbH & Co.KG) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.).
● **Ipertazin®** (Alvogen IPCo.S.ár.l.) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.). ● **PulmoHyperta®** («Чайкафарма» АД) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 56 бр.). ● **Trocardis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 10, 14, 56 и 60 бр.). ▲ Бозентан е *селективен блокер на ендотелин-1 рецепторите* – ET_A и ET_B , локализиращи в клетките на ендотела и съдовите миоцити. Невропептидът ET-1 е един от най-мощните и най-дълго действащите ендогенни вазоконстриктори. Той може да предизвика фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия и възпаление. Затова тъкните и плазмените концентрации на ET-1 се повишават при атеросклероза, АХ, БАХ, СН, ИБС, ОМИ, склеродермия и др. Бозентан намалява както белодробното, така също системното съдово съпротивление. Той повишава сърдечния дебит, без обаче да увеличава сърдечната честота.

Показания: За лечение на БАХ при болни с функционален клас III по СЗО. Ефикасността на бозентан е доказана при първична (идиопатична и наследствена) БАХ; вторична БАХ при склеродермия (без значимо интерстициално белодробно заболяване); БАХ, свързана с вродени системно-белодробни шънтове и физиология на Айзенменгер.

Приложение: Терапията при *възрастни* започва с 62,5 mg 2 пъти на ден. След 4 седмици се преминава към ПД 125 mg 2 пъти на ден. Таблетките се приемат със или без храна. При деца над 2 г. ДД е 2 mg/kg т.м., разделена в две ЕД. Безопасността на бозентан при болни с тежка БАХ не е доказана. В случай, че клиничното състояние се влошава, следва да се обсъди преминаване към подходяща терапия (например *елопростенол*).

Нежелани реакции: Главоболие, отоци, анемия, УЧФ. **Противопоказания:** Умерено до тежко УЧФ, серумни нива на аминотрансферазите 3 пъти по-високи от нормалните, комедикация с циклоспорин, бременност, кърмене.

MACITENTAN – INN (АТС код: C02KX04)

● **Opsumit®** (Actelion Registration Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 15 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Macitentan е орално активен *ендотелинов блокер*. В условия *in vitro* той блокира 100 пъти по-силно ET_A рецепторите в сравнение с ET_B рецепторите.

Показания: За продължителна моно- или комбинирана терапия на *възрастни* с БАХ – функционален клас II и III.

Приложение: По 10 mg/24 h в един прием, със или без храна.

Нежелани реакции: Назофарингит, бронхит, фарингит, грипозни симптоми, уроинфекции, анемия, обриви, сърбеж, главоболие, хипотения, назална вазоконгестия, отоци. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, кърмене, тежко УЧД.

RIOCIGUAT – INN (АТС код: C02KX05)

● **Adempas®** (Bayer Pharma AG) – филмирани таблетки по 0.5, 1, 1.5, 2 и 2.5 mg (оп. по 42, 84 и 90 бр.). ▲ Riociguat стимулира водноразтворимата гуанилатциклаза в съдовите миоцити на белите дробове и предизвиква тяхната вазодилатация. Понижава артериалното налягане в белодробните артерии.

Показания: Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ), персистираща или рецидивираща ХТБХ, инооперабилна ХТБХ.

Приложение: Препоръчва се лечението да започне с 1 mg риоцигуат три пъти на ден през интервали от 6 или 8 h в продължение на 2 седмици. През интервали от 14 дни ДД се увеличава с 0.5 mg до установяване на ПД. МДД за възрастни е 2.5 mg.

НЛП с честота от 1 до 10%: Главоболие, замаяност, диспепсия, периферни отоци, гадене, белодробно кървене.

SILDENAFIL – INN (АТС кодове: C02KX00 и G04BE03)

● **Revatio®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 15 и 90 бр.). ▲ Силденафил блокира PDE5 и натрупва цГМФ. Предизвиква не само вазодилатация в кавернозните тела, но и в белодробните кръвоносни съдове. В ниски ДД той е показан за лечение на пациенти с БАХ от функционален клас III по класификацията на СЗО с цел подобряване на техния работен капацитет. Ефикасен в при първична БАХ и БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан. При пациенти с БАХ силденафил се предписва в доза 20 mg три пъти на ден, с храна или на гладно. При ПНВ, а също при КК над 30 ml/min не се изисква корекция на ДД (вж. още гл. G04BE).

C02LA Комбинирани АХЛ, съдържащи резерпин, диуретици и други продукти**RESERPINE & CLOPAMIDE & DIHYDROERGOCRISTINE** (АТС код: C02LA51)

● **Brinerdin®** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки (оп. 30 бр.). В една таблетка се съдържат 0,1 mg резерпин, 5 mg клопамид (салидиуретик) и 0,5 mg дихидроергокрисдин (алфа-адренолитик). Показан при АХ. На възрастни се

назначават по 1 до 2 таблетки на ден (обикновено сутрин) след хранене. Противопоказан е при повишена чувствителност към съставките, резистентна на терапия хипокалиемия, тежко УБФ или УЧФ, депресия, електрошокова терапия, болест на Паркинсон, епилепсия, феохромоцитом, пептична язва, улцерозен колит, ЗД, комедикация с МАОИ.

C02LC Комбинирани АХЛ, съдържащи клондин и диуретици

CHLORPHADON® (АТС код: C02LC01) (Софарма АД) – таблетки, съдържащи по 0.15 mg клондин и 20 mg хлорталидон, които взаимно потенцират антихипертензивната си активност (оп. по 10 и 50 бр.). Лечението на АХ с препаратите започва с ниски дози – от ¼ до ½ таблетка 1–2 пъти на ден. При необходимост през 7 до 14 дни ДД се повишава постепенно. При болнични условия МДД за възрастни е 6 таблетки. В много от случаите ПД е от ½ до 1 таблетка на ден. Chlorphadon може да предизвика транзитрна сънливост, ксеростомия, отпадналост, *ортостатична хипотония*, констипация, хипергликемия, хипокалиемия. Противопоказан е при тежки ССЗ с декомпенсация и брадикардия, ЗД, хипокалиемия, подагра.

C03 ДИУРЕТИЦИ

☞ Повечето диуретици чрез пряко действие върху бъбреците предизвикват екскреция на електролити и вторично по осмотичен път – екскреция на вода, с което е свързано повишаването обема на отделената за 24 h урина. Перорално те се приемат 30 min преди хранене.

C03A Диуретици с умерено действие (салуретици, салидиуретици)

C03AA Тиазиди

HYDROCHLOROTHIAZIDE – INN (АТС код: C03AA03)

● **Dehydratin Neo®** („Актavis“ ЕАД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Dehydrazid®** (Софарма АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **HypoDehydra®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има 60–80% чревна резорбция. Елиминира се непроменен с урината. ▲ Хидрохлоротиазид потиска реабсорбцията на Na⁺ и Cl⁻ в еквивалентни съотношения предимно на нивото на дисталните бъбречни тубули. В значително по-слаба степен той потиска реабсорбцията на хидрогенкарбонатни аниони на нивото на проксималните тубули поради известно инхибиращо действие върху бъбречната карбоанхидраза. Увеличава уринната калиева екскреция. Повишава плазменото ниво на пикочната киселина. Диуретичната активност на препаратите се запазва както при състояние на ацидоза, така и на алкалоза. След еднократно приемане в доза 25–50 mg диуретичният ефект на хидрохлоротиазид се проявява в първите 1–2 h, достига максимум към 6-ия час и продължава 12 h. В ниски ДД (6,25–12,5 mg) хидрохлоротиазид има антихипертензивен ефект, което се дължи на намаляване чувствителността на съдовите стени към катехоламини и ангиотензин II. Подобно на другите салуретици обаче хидрохлоротиазид има *ренин-стимулиращо действие* и повишава плазмената ренинова активност.

Показания: Отоци при СС недостатъчност и цироза на черния дроб с портална хипертония, отоци при нефрози и нефрити (без явления на тежка БН с намалена ГФ), застойни явления при предменструални състояния, посттромботични и посттравматични отоци, фармакогенни отоци (предизвикани от кортикостероиди и др.), АХ, глаукома, безвкусен диабет, идиопатична калциурия, за предотвратяване образуването на калциеви конкременти при нефролитиаза.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) За лечение на отоци от различен произход на възрастни хидрохлоротиазид се прилага орално в доза 25–100 mg през ден или през 2–4 дни. Увеличаването на ДД над 200 mg не засилва салидиуретичния му ефект и води до развитие на хипокалиемия. При АХ хидрохлоротиазид се назначава в ниски ДД (от 6,25 до 12,5 mg) в комбинация с други АХЛ. При болни с МСБ, както и с коронаросклероза той се приема също в по-ниски дози. При *изразена хипокалиемия* лечението с хидрохлоротиазид се комбинира с орално приемане на калиев хлорид в доза 2000 mg на ден. Препоръчва се също употребата на *храни, богати на калий*: картофи, моркови, цвекло, кайсии, фасул, грах, овесени ядки, пшеница, говеждо месо. Предизвиканата от препаратите хипохлоремична алкалоза изисква лечение с натриев хлорид. (2) При деца хидрохлоротиазид се прилага в доза 2,5 mg/kg (при бебета до 6-месечна възраст – до 3,5 mg/kg) на ден или през ден, разделени в два приема. След овладяване на оточния синдром хидрохлоротиазид се прилага в същата ЕД, но през 7–10 дни.

Взаимодействия: Хипокалиемията и хипомагниемията, предизвикани от салуретиците, повишават чувствителността на миокарда към СГ, а така също засилва нервно-мускулния блок, предизвикан от конкурентните миорелаксанти. Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид и другите салидиуретици може да се засили от ГКС, АКТХ, амфотерицин*. Комедикацията с калий-запазващи диуретици и АСЕ инхибитори води до задръжка на калий. С натрий-уретичния си ефект хидрохлоротиазидът и другите салуретици могат да предизвикат задръжка на литиеви йони в кръвта и да засилят тяхната токсичност. Салидиуретиците затрудняват контрола на ЗД при едновременно прилагане с инсулин или СУП. Диуретичната и антихипертензивната активност на тиазидите намалява при съпътстващо прилагане с НСПВЛ. Хидрохлоротиазид потенцира антиглаукомния ефект на миотиците.

Нежелани реакции: *Хипокалиемия* (особено у болни с цироза на черния дроб или с нефроза) и засилване ефектите на СГ, *хипохлоремична алкалоза*, СЧ смущения, *кожни обриви* и фотосенсибилизация на кожата, мускулна слабост,

лесна уморяемост, *тромбоцитопения* (вкл. у новородени, чиито майки са приемали по време на бременността хидрохлоротиазид), *хипонатриемия* (понякога много тежка), *хипомагниземия*, *хиперкалциемия*, *хипергликемия*, *хиперурикемия*, *хиперхолестеролемия*, *хиперренинемия*, *импотенция*. При хиперурикемия лечението с хидрохлоротиазид се спира или се продължава, но с включване на алопуринол. При повишаване нивото на кръвната урея е необходимо да се включи и фуросемид. Много рядко са наблюдавани жълтеница, панкреатит или некротизиращ васкулит, налагащи спиране на терапията. Хидрохлоротиазид намалява плазмения обем на майката и може да влоши феталната оксигенация и хранене. **Противопоказания:** Тежка БН, предиабет, ЗД, подагра, бременност.

C03BA Салидиуретици със сулфонамидна структура

CHLORTHALIDONE – INN (АТС код: C03BA04)

● **Saluretin** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Хлорталидон има 65% резорбция в СЧТ, $t_{1/2}$ 35–55 h и уринна екскреция в непроменен вид 50–65%. Преминава плацентарната и кръвно-млечната бариера. ▲ Хлорталидон потиска реабсорбцията на Na^+ и Cl^- предимно в дисталните тубули в еквивалентни съотношения. Увеличава и екскрецията на Ca^{2+} . Диуретичният му ефект е умерен, проявява се 2–3 h след орално приложение и продължава 48–72 h. Натриурезата, предизвикана от него през второто денонощие, е по-слаба в сравнение с тази през първото, докато калиевата екскреция нараства през второто денонощие. При тежки нарушения в електролитния баланс диуретичният ефект на препарата се скъсява. При болни с чернодробна цироза или нефротичен синдром диуретичната активност на препарата отслабва.

Показания: Отоци (вкл. при конгестивна СН), късна токсикоза на бременността, предменструални смущения, АХ (в ниски ДД – 25 до 50 mg).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение на *отоци* във връзка с по-продължителния му диуретичен ефект обикновено хлорталидон се приема *орално* в доза 100–200 mg през 2–3 дни, сутрин по време на закуска. МДД за възрастни е 300 mg. ДД хлорталидон за *деца* е 2 mg/kg *орално* 3 пъти седмично. За профилактика на *късни токсикози* на бременността хлорталидон се приема по 50 mg 1 път в седмицата. При *предменструални оплаквания* той се приема от осмия до шестия ден преди очакваното начало на менструацията в доза 50 mg, а след това до появата на менструалното кръвотечение – по 25 mg дневно. При АХ хлорталидон се приема в ниски ДД – от 25 до 50 mg (особено при ПНВ със слаба плазмена ренинова активност) в комбинация с други АХЛ.

Взаимодействия: Хлорталидон намалява хипогликемичния ефект на оралните АДЛ. Той понижава антихипертензивния ефект на НСПВЛ. Ионобменните смоли намаляват СЧ резорбция на салуретиците, а бримковите диуретици потенцират действието им. Токсичността на хлорталидон нараства при едновременното му приложение със СГ, литиеви соли или пробенецид*.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, диария/констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, парестезии, хипомагниземия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипергликемия, кожни обриви, рядко – неутропения, тромбоцитопения, интрахепатална холестаза, жълтеница, зрителни нарушения. **Противопоказания:** Изразена бъбречна или ЧН, хипомагниземия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипергликемия, хипохлоремична алкалоза, повишена чувствителност към сулфонамиди.

INDAPAMIDE – INN (АТС код: C03BA11)

● **Alvonamid**® (Alvogen IP Co. S.árl.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Daxpamil**® (Sandoz d.d.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Indagen SR**® (Mylan S.A.S.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Indapagamma**® (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Indapamide**® (J&P Pharma UK Ltd) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Indapamide SR Alkaloid-INT**® (Alkaloid-INT d.o.o.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Indicon**® (Фармаконс АД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indolen SR**® ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indapamide Vitania**® (Витания Фарма ЕООД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indapen SR**® (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Indastad**® (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 15, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Indipam SR**® („Актавис“ ЕАД) – филмирани таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Izepox**® (Labormed-Pharma S.A.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Neopamid**® (Нео Балканика ЕООД) – филмирани таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Neopamid SR**® (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Pisizif SR**® ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Rawel SR**® (KRKA d.d.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20, 30 и 90 бр.). ● **Sophtensif**® (Софарма АД) – филмирани таблетки 2,5 mg (оп. по 15 и 30 бр.); филмирани таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Tertensif SR**® (Les Lab. Servier) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Tevalindam**® ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 1,5 mg (оп. 30 бр.). ▼ Таблетките индапамид с удължено освобождаване имат $t_{\max}$ 1–2 h след орално приложение, СПП 71–79%, значителен чернодробен метаболизъм и $t_{1/2}$ от 14 до 18 h. ▲ Индапамид стимулира синтеза на съдоразширяващи простагландини, понижава чувствителността на съдовите стени към NA, отслабва периферната съдова резистентност и понижава артериалното налягане; има умерен салуретичен ефект. За разлика от

хидрохлоротиазид и други салуретици индапамидът не влияе съществено върху ГФ. Основните му *предимства* са: метаболотропна неутралност по отношение на липидния статус и глюкозната толерантност, кардиопротекция (намаляване на ЛКХ с 13%) и нефропротекция (намаляване на албуминурията).

Показания: АХ (вкл. при болни от ЗД); отоци при конгестивна СН и нефротичен синдром.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препаратите, съдържащи индапамид, се прилагат в доза 1 таблетка дневно, обикновено сутрин. Препоръчва се да се контролират плазмените нива на калия и пикочната киселина особено у пациенти с подагра.

Взаимодействия: Индапамидът може да бъде комбиниран с бета-блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти. Подобно на други салидиуретици той намалява ефекта на антикоагулантите, антиподагрозните лекарства, СУП. Индапамидът може да засили токсичността на алопуринола, СГ, лития, бримковите диуретици, метилдопа, витамин D. Метенаминът и НСПВЛ могат да отслабят неговите ефекти.

Нежелани реакции: Диселектролитемия (хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия), аритмия, хипотензия; промени в настроението; повишена чувствителност към светлина; хипергликемия (много рядко); жажда, ксеростомия; парестезии на ръцете, стъпалата или устните; мускулни крампи, миалгия, адинамия; азотемия; при *предозиране* – летаргия, повишена диуреза, объркване, мускулна слабост. **Противопоказания:** Тежка чернодробна или БН, пресен мозъчен инсулт, хипокалиемия, повишена чувствителност към индапамид и сулфонамиди; комедикация със салидиуретици, литиеви препарати, астемизол*, пентамидин*; бременност, кърмене. Не се препоръчва приемането на индапамид при деца до 16 г. поради липса на клинични изследвания.

C03C Мощни диуретици

C03CA Мощни диуретици със сулфонамидна структура

FUROSEMIDE – INN (АТС кодове: C03CA01 и C04AX21)

● **Furanthril®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 40 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Furosemid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 1% в ампули по 2 и 4 ml и във флакони по 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Furosemide Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули 20 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки 40 mg (оп. 10, 20 и 50 бр.). ● **Furosemid – Milve®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки 40 mg (оп. по 12, 25 и 50 бр.). ● **Furoser®** („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор в ампули 20 mg/2 ml (оп. 10 бр.). **BAN:** Frusemide. ▼ След орално приложение се резорбира 60–67% от приетата доза. Фуросемидът има $t_{1/2}$ 1,5–3,5 h (а при анурия >10 h), СПП >98% и екскреция непроменен с урината 50%/24 h след орално и 67%/24 h след i.v. приложение. ▲ Инхибира реабсорбцията на хлорни и натриеви йони в медуларната част на възходящото рамо на Хенлевата бримка. Предизвиква засилена уринна екскреция на хлор, натрий, магнезий и калций. Диуретичният ефект на фуросемид се проявява 20–30 min след орално приложение и продължава 4–6 h. Ефектът му при i.v. приложение започва след 3–5 min и продължава 1–2 h. Диуретичният ефект на фуросемида най-добре се проявява през първите 48 h, след което отслабва, но не изчезва дори след продължителна терапия. В ниски ДД (5–10 mg p.o.) фуросемид има *умерен антихипертензивен ефект*, което е свързано с намаляване чувствителността на съдовите стени към ендогенни вазопресори (адреналин, NA, AT II).

Показания: Мозъчен оток, белодробен оток, остра БН с олиго- или анурия, отоци при ХБН и нефротичен синдром; отоци от чернодробен произход, вкл. асцит; отоци при ХСН, резистентни на дигиталисова терапия; периферни отоци при варикозен симптомокомплекс; отоци в предменструалния период или при прееклампсия и еклампсия; отоци при изгаряне; за предизвикване на форсирана диуреза при барбитурова интоксикация; в ниски ДД при АХ и при противопоказания за използване на салуретици.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: На възрастни с *конгестивна СН* фуросемид се предписва *орално* в ДД от 40 до 80 mg в един или 2–3 приема. При рефрактерна СН се използват високи ДД фуросемид (до 500–600 mg). Ограничаване на солта в храната е необходимо само ако получената диуреза е недостатъчна. В такива случаи трябва да се провежда комбинирана терапия със спиронолактон. След намаляване на отоците фуросемид се прилага в по-ниски (поддържащи) дози един път на 2–3 дни. Преди започване на терапията трябва да се отстранят (в случай че съществуват) хипокалиемията, хипонатриемията, хиповолемията, хипотонията. По време на лечението се препоръчва диета, богата на калий. Фуросемид *дилатира венозните съдове* и намалява венозния застой. Поради това при болни с *кардиогенен шок* и големи отоци той се прилага капково венозно във високи дози – 500 mg/24 h. За тази цел 1% 25 ml фуросемид се разреждат с 250 ml стерил Рингер-глюкозен разтвор или с алкален изотоничен разтвор и се инфузират венозно капково в продължение на 60 min. Ако 1 h след прекратяване на първата инфузия диурезата е недостатъчна (под 50 ml/min), се провежда втора инфузия по същия начин. При *остра БН от исхемичен произход* препаратът се прилага в много високи дози – до 2000 mg на ден, заедно с манитол. Тази терапия е показана, особено ако е налице и тежък белодробен оток. Поради риск от развитие на нарушения в слуха, скоростта на венозното въвеждане не трябва да превишава 4 mg/min. Препаратът не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарства. При *белодробен оток* началната доза е 40 mg венозно. При необходимост тя може да се повтори след 20 min. При *мозъчен оток* началната доза фуросемид е 20–40 mg, която се инжектира венозно 1–3 пъти дневно. За предизвикване на равномерна диуреза инфузионно се прилагат рингеров разтвор и глюкоза в съотношение 1:1. При *остра барбитурова интоксикация* i.v. се инжектират 40 mg фуросемид и непосредствено след това в продължение на 1 h се инфузират 500 ml физиологичен разтвор. През втория час капково i.v. се въвеждат 500 ml електролитен разтвор, който в 1000 ml съдържа: 4,48 g натриев лактат, 0,7 g натриев хлорид, 89 g калиев хлорид и 18 g глюкоза. Необходимо е ежечасово контролиране на диурезата (при катетъризиран пикочен мехур) и количеството на

въвеждания електролитен разтвор в следващите часове се съобразява с количеството на отделената в предходния час урина. Този метод на лечение продължава обикновено около 6 h, респ. до пълното излъчване на барбитуратите с урината (доказано с уринна проба) или до събуждане на пациента. Паралелно се контролира концентрацията на електролити в серума. За постигане на трайно водно-електролитно равновесие се правят допълнителни инфузии. При олигурия и анурия 250 mg фуросемид се вливат венозно под форма на 60-минутна инфузия. Ако по време на инфузията не се развие задоволителна диуреза (40 до 50 ml/h), 60 min след приключване на първата инфузия се провежда втора инфузия с два пъти по-големи дози (500 mg фуросемид, 250 ml разтвор на Рингер и 250 ml 5% глюкоза). След инфузионната терапия се преминава на орална терапия с високи дози. Отначало се приемат 500 mg фуросемид с малко вода сутрин след закуска. Ако в продължение на 6 h не се постигне силен диуретичен ефект, се приемат още 250–500 mg. На деца фуросемидът се прилага орално в ДД от 1 до 3 mg/kg. Венозно или мускулно той се инжектира само при застрашаващи живота състояния в доза от 0,4 до 0,6 mg/kg. Фуросемид може да се използва *профилактично по време на кръвна трансфузия при тежки анемии със заплашваща СН*. Това позволява преливането на течности в достатъчно количество, без да бъде превишен кръвният обем, което би улеснило развитието на СН. За лечение на *отоци при чернодробни цирози* фуросемид се комбинира със спиронолактон. Ако не се получи достатъчна диуреза, е необходимо фуросемид да се приложи венозно допълнително в покачващи се дози до 120 mg. При АХ фуросемидът се прилага в комбинация с АХЛ орално в ДД 10 mg 1 пъти на ден. При хипертонична криза той се инжектира i.m./i.v. в доза 20 mg.

Взаимодействия: Диуретичната активност на фуросемида намалява при комедикация с ензимни индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Ако венозното инжектиране на препарата е предшествано от орално приложение на хлорталидон, е възможно да се развият тахикардия, изпотяване, ортостатичен колапс. Фуросемид засилва действието на АХЛ и тубокурарина. При комбинирана терапия със СГ хипокалиемията увеличава чувствителността на миокарда към тях. При комедикация с високи дози салицилати е възможно да се развие салицилова интоксикация поради конкурентни взаимоотношения на ниво тубулна екскреция. Диуретичният и антихипертензивният ефект отслабват значително при едновременно прилагане на фуросемид и индометацин. Това се дължи на потискащото действие на индометацина върху биосинтеза на вазодилаторни простагландини и на избиращелното му натрупване във възпалените тъкани.

Нежелани реакции: Хипокалиемия, главоболие, световъртеж, хиперурикемия, кожни обриви, хипергликемия, тромбоцитопения. При бързо i.v. въвеждане на препарата е възможно значително да се понижи обемът на кръвната плазма и да възникнат преходни нарушения на слуха, временна глухота, ортостатичен колапс. Ототоксичният риск се засилва при едновременно прилагане на фуросемид с аminosиди, цефалоспорини, полимиксини. **Противопоказания:** Дигиталисова или салицилова интоксикация, прекоматозни състояния при чернодробна цироза, БН вследствие на отравяне с нефротоксични и хепатотоксични вещества, повишена чувствителност към фуросемид.

TORASEMIDE – INN (ATC код: C03CA04)

● **Torazidex®** (Sandoz d.d.) – таблетки по 5 и 10 mg с (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Torem®** (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.). ● **Torsit SR®** (Унифарм ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg с (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Trifas®** (Menarini International Opertions Luxembourg S.A.) – разтвор за i.v. инжектиране съответно 10 mg/2 ml и 20 mg/4 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.); разтвор за i.v. инфузия 200 mg/20 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.); таблетки по 10 mg с делителна черта и по 200 mg с две с делителни черти на кръст (оп. по 20, 30, 100 и 200 бр.). ● **Trifas Cor®** (Menarini International Opertions Luxembourg S.A.) – таблетки по 5 mg с делителна черта (оп. по 5, 20, 30, 100 и 400 бр.). ▼ Тораземид има орална бионаличност 80–90%, СПП 97–99% и $t_{1/2}$ 5 h. При участие на CYP450 той се превръща в 3 метаболита, два от които са фармакологично активни. Те имат $t_{1/2\beta}$ 3–4 h. Общият клирънс на torasemide е 40 ml/min, а бъбречният – 10 ml/min. Около 20% от приложената доза се екскретира непроменена с урината. ▲ Torasemide има мощен диуретичен ефект, дължащ се на потискане на реабсорбцията на хлориди и натрий във възходящото рамо на бримката на Хенле. При орална апликация диуретичният ефект се проявява след около 60 min, достига максимум между 2-ия и 3-ия и продължава 6–12 h.

Показания: Свързани със СН отоци, белодробен оток (причинен от остра СС недостатъчност); за поддържане на производство на урина у пациенти с тежка форма на БН (КК <20 ml/min или серумен креатинин >6 mg/dl); болни на диализа с остатъчна урина ≥ 200 ml/24 h с наличие на отоци, изливи и/или АХ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение и профилактика на отоци на възрастни със СН torasemide се приема в начална ДД 5 mg орално сутрин. При необходимост ДД може да се увеличи до 20 mg. ПД е 5 mg. За поддържане (остатъчно) производство на урина у пациенти с тежка форма на БН (КК <20 ml/min или серумен креатинин >6 mg/dl), а също и при пациенти на диализа с остатъчна урина ≥ 200 ml/24 h с наличие на отоци, изливи и/или АХ torasemide се прилага орално във високи ДД. Обикновено се започва с ДД 50 mg (= 1/4 таблетка Trifas 200). Ако отделената урина е недостатъчна, ДД се увеличава на 100 mg (= 1/2 таблетка). МДД е 200 mg орално. Таблетките, респ. половинките или четвъртинките (при Trifas 200) трябва да се поглъщат цели с достатъчно вода. При отоци и/или изливи, свързани със СН, лечението може да започне с еднократно бавно венозно инжектиране на Trifas в доза 10 mg. В случай на недостатъчен ефект е необходимо удвояване на дозата на 4 ml (= 20 mg). Ако терапевтичният ефект е недостатъчен, може временно (в първите 72 h) ДД Trifas да се увеличи до 8 ml (= 40 mg i.v.). При белодробен оток, причинен от остра СН, Trifas се въвежда венозно в ЕД 20 mg. В зависимост от наблюдавания ефект същата ЕД може да се повтори през интервали от 30 min, като МДД при тази индикация, приложена през първото денонощие, е 100 mg. За поддържане (остатъчно) производство на урина у пациенти с тежка форма на БН препаратът може да се приложи и под форма на i.v. инфузия. Лечението започва с ДД 5 ml Trifas 200 Infusion solution, еквивалентни на 50 mg субстанция, въведена с перфузор. Скоростта на венозната инфузия не трябва да превишава 0,4 ml/min, респ. 4 mg/min. Ако не се отдели достатъчно урина, дозировката на препарата може да

се увеличи на 10–20 ml (респ. 100–200 mg). При необходимост Trifas 200 Infusion solution може да се разрежи с 30, 125, 250 или 500 ml само с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. С други инфузионни разтвори той *in vitro* е несъвместим.

Взаимодействия: Torasemide потенцира ефектите на други АХЛ (особено АСЕ инхибитори), а също и кардиотоксичността на СГ. Той намалява действието на антидиабетичните лекарства. НСПВЛ и пробенецид* потискат диуретичния и хипотензивния му ефект. Ако салицилати се използват във високи дози на фона на Torasemide, последният може да засили техния токсичен ефект върху ЦНС. Във високи дози torasemide засилва ото- и нефротоксичността на аминоксидите и платиновите цитостатици. Той може да засили също миорелаксиращия ефект на конкурентните нервно-мускулни блокери. Хипокалемичният ефект на Torasemide се повишава при комедикация с минералкортикоиди и ГКС. Едновременната терапия на torasemide с литиеви препарати повишава плазмените нива на лития, респ. на предизвиканите от него НЛР. Torasemide понижава съдосвиващия ефект на катехоламините.

Нежелани реакции: В началото на лечението – замаяност, главоболие, умора, мускулни спазми; хиповолемия, хипокалиемия и/или хипонатриемия, рядко – метаболитна алкалоза; при значителна загуба на течности и електролити – хипотензия, нарушения в ориентацията, единични случаи на тромбоза и мозъчна исхемия, сърдечна аритмия, стенокардия, синкоп, ОМИ; СЧ смущения (анорексия, гастралгия, повдигане, запек или диария, в изолирани случаи – панкреатит); при пациенти с ДХП – retentio urinae и напрежение на пикочния мехур, по-рядко – хиперкреатининемия; метаболизъм (рядко – хиперурикемия, хипергликемия, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия); кръв (рядко – тромбоцитопения, еритроцитопения и/или левкопения); кожа (сърбеж, екзантем, фоточувствителност); при i.v. приложение понякога анафилактичен шок); ксеростомия, парестезии, зрителни нарушения, шум в ушите, загуба на слуха. При *предозиране* на torasemide се развиват тежки електролитни нарушения, дехидратация, хиповолемия, хипотензия, съдов колапс, силна отпадналост, замаяност, объркване, анорексия, летаргия, повръщане, мускулни спазми. Лечението е поддържащо, насочено към коригиране на електролитния дисбаланс и хиповолемията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Torasemide и други сулфанилуреино деривати (вкл. СУП), както и към помощните вещества (натриев хидроксид, трометамол*, макрогол 400); артериална хипотония; БН, свързана с анурия; чернодробна прекома или кома; хиповолемия; хипонатриемия, хипокалемия; микционни смущения, свързани с ДХП; подагра; сърдечна стимулация или ритъмни нарушения от виска степен (SA блок, пълен AV блок); патологични промени в алкално-киселинното равновесие; комедикация с нефротоксични агенти (литий, аминоксиди, цефалоспорици, полимиксини, платинови цитостатици); тромбоцитопения или анемия при болни без БН; УБФ, причинена от нефротоксични вещества; КК > 30 ml/min; деца под 12 г.; работа с машини без стабилна опора.

C03D Калий-съхраняващи диуретици

C03DA Антагонисти на алдостерона

EPLERENONE – INN (ATC код: C03DA04)

●**Carditrust®** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Eplerium®** (Lab. Licons S.A.) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 30 и 90 бр.). ●**Eplerenone Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 10, 28, 30, 90 и 100 бр.). ●**Eridanus®** (Gedeon Richter PLC) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 30 и 90 бр.). ●**Inspra®** (Pfizer Enterprises SARL) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 20, 28, 30, 50, 100 и 200 бр.). ▼ Абсолютната р.о. бионаличност на продукта е неизвестна. Неговите МПК се достигат след 2 h, а C_{ss} – за около 48 h. СПП е около 50%, а Vd при достигане на C_{ss} е 50 литра. Еплеренон се метаболизира при участие на CYP3A4. Той и метаболитите му се екскретират предимно с урината и в по-малка степен с фекалиите. Елиминационният полуживот на продукта е 3–5 h. ▲ Еплеренон *предотвратява свързването на алдостерона с неговите рецептори*. Алдостеронът е ключов хормон от РААС, която участва в регулацията на артериалното налягане и патогенезата на ССЗ.

Показания: В допълнение към стандартното лечение, включващо бета-блокери за намаляване на риска от СС смъртност и заболяемост, при стабилни пациенти с левокамерна дисфункция (LVEF ≤40%) и при клинични данни за СН след скорошен миокарден инфаркт.

Приложение: Лечението трябва да започне с 25 mg 1 път на ден и да бъде титрирано до прицелната доза от 50 mg дневно в рамките на 4 седмици, като се отчитат серумните нива на калия. Препоръчаната орална ПД еплеренон за възрастни е 50 mg веднъж дневно. Лечението с еплеренон обикновено започва 3 до 14 дни след ОМИ. При ПНВ не се изисква корекция на началната ДД. Трябва обаче да се отчита повишения риск за развитие на хиперкалиемия поради възрастово обусловеното понижаване на бъбречната функция. Липсват клинични изследвания с еплеренон при деца и затова той не се препоръчва при тях. При серумни концентрации на калий над 5 mmol/l не трябва да се започва лечение с еплеренон. Серумните нива на калий трябва да бъдат измервани преди започване на лечението с еплеренон, през първата седмица и 30 дни след това, както и при промяна на ДД.

Взаимодействия: Имуносупресорите циклоспорин и такролимус могат да нарушат бъбречната функция и да повишат хиперкалиемичния риск. НСПВЛ могат също да влошат бъбречната функция при рискови пациенти (ПНВ и/или с дехидратация) и комедикацията с еплеренон изисква адекватното им хидратиране и контролиране на бъбречната функция. Комбинираното приложение на продукта с АСЕ инхибитори или АТ₁-блокери може да увеличи хиперкалиемичния риск особено при ПНВ. При комедикация с леки до умерени CYP3A4 инхибитори (амиодарон, дилтиазем, верапамил), ДД еплеренон не трябва да превишава 25 mg.

Нежелани реакции: Хиперкалиемия, хипокалиемия, дехидратация, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, безсъние, световъртеж, главоболие, предсърдно мъждене, артериална хипотония, артериална тромбоза на долните крайници, диария, гадене, флатуленция, повръщане, еозинофилия, сърбеж, повишена потливост, болки в гърба, мускулни крампи на краката, УБФ, повишаване серумните нива на уреята и креатинина. **Противопоказания:**

Свръхчувствителност към ергерепопе, изходна концентрация на серумния калий над 5 mmol/l, КК под 50 ml/min, тежка ЧН, комедикация с калий-запазващи диуретици или калий-съдържащи ХД, комедикация със силни инхибитори на СYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон*). Не се препоръчва едновременното приложение на препарата със силни СYP3A4 индуктори (фитопроductи на жълтия кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

SPIRONOLACTONE – INN (ATC код: C03DA01)

●**Spironolacton Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ●**Spironolacton-Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ●**Verospiron®** (Gedeon Richter Ltd) – капсули по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 13–24 h и СПП 98%. ▲ Спинолактон има близка на алдостерона стероидна структура и се конкурира с него на нивото на дисталните бъбречни тубули за свързване с едни и същи рецептори. В резултат се повишава екскрецията на Na^+ , а тази на K^+ и урея намалява. Диуретичният ефект е слаб и се развива бавно. Ефективен е само при отоци, свързани с повишена продукция на алдостерон.

Показания: Асцит при чернодробна цироза, застойна СН, СС отоци и нефротичен синдром най-често в комбинация (особено през първите дни) със салуретици и фуросемид, чийто ефект препаратът потенцира. Подходящ е при състояния на изразена хипокалиемия, предизвикани от други диуретици и СГ.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Орално спинолактон се приема преди хранене в продължение на 10 и повече дни (до няколко месеца) ежедневно. ДД за възрастни е 100–400 mg, разделени на 4 приема през 6 h. При по-леки случаи се използват по-ниски ДД – от 75 до 100 mg. ПД е 25–75 mg на ден. При конгестивна СН спинолактон действа като диуретик, който блокира компетитивно алдостероновите рецептори и понижава повишените му при ХСН плазмени концентрации. Освен това в *изненадващо ниски дози (25 mg/24 h) той потенцира действието на ACE инхибиторите*, които дори във високи ДД потискат неефективно хипералдостеронизма при ХСН; съхранява не само калия, но вероятно и магнезия, а те действат антиаритмично. Освен това спинолактон предотвратява развитието на фиброза в миокарда, предизвикано от алдостерона. *Продължителната спинолактонова терапия допринася за увеличаване на миокардния контрактилитет.*

Нежелани реакции: Световъртеж, атаксия, сънливост, кожни обриви, гинекомастия (която налага замената на спинолактон с други диуретици), хиперкалиемия. Рискът от развитие на хиперкалиемия се повишава при КК 10–50 ml/min. **Противопоказания:** Хиперкалиемия, метаболитна ацидоза, ХБН, КК <10 ml/min.

C03E Калий-губещи и калий-запазващи диуретици в комбинация

C03EA Тиазиди и калий-губещи и калий-запазващи диуретици в комбинация

TRIAMTERENE & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C03EA01)

●**Diuretidin® 25 mg/12.5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки (оп. 50 бр.). ●**Triampur compositum®** („Екофарм Груп“ АД) – таблетки (оп. 50 бр.). ▲ В комбинирания препарат Diuretidin триамтерен потенцира действието на тиазидния салуретик хидрохлоротиазид, като намалява НЛР, свързани с неговата хипокалиемична активност. Триамтерен има $t_{1/2}$ 12 h. Той действа на нивото на дисталните тубули, но диуретичният му ефект не е свързан със съдържанието в организма на алдостерон. Триамтерен намалява пропускливостта на аликалната мембрана на дисталните тубули за Na^+ и потиска активния транспорт на Na^+ . Това предизвиква засилване на екскрецията на натриеви йони. При терапия с триамтерен калиевата екскреция намалява. Диуретичният ефект на триамтерен е слаб. Той се проявява след 30 min, достига максимум след 4–6 h и продължава 10–12 h.

Показания: Отоци от СС, бъбречен, чернодробен и друг произход; АХ (в комбинация с АХЛ).

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се предписва по 1–2 таблетки сутрин или през 12 h.

Нежелани реакции: Повишение нивото на остатъчния азот в кръвта, повдигане, повръщане, диария, ксеростомия, световъртеж, главоболие, хиперурикемия, тромбоцитопения. При КК 10–50 ml/min съществува риск от развитие на хиперкалиемия. **Противопоказания:** БН, КК под 10 ml/min, прекома при чернодробна цироза, подагра, хиперкалиемия, бременност.

C03X Други диуретици

C03XA Вазопресинови антагонисти

TOLVAPTAN – INN (ATC код: C03AX01)

●**Jinarc®** (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd) – таблетки 15 mg (оп. блистери, съдържащи 7 таблетки); таблетки 15 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки); таблетки 30 mg (оп. блистери, съдържащи 7 таблетки); таблетки 30 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 15 mg и 7 таблетки по 45 mg); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки – 14 таблетки по 15 mg и 14 таблетки по 45 mg); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 56 таблетки (28 таблетки по 15 mg и 28 таблетки

по 45 mg); таблетки 15 mg + 60 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 30 mg и 7 таблетки по 60 mg); таблетки 30 mg + 60 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки (14 таблетки по 30 mg и 14 таблетки по 60 mg); таблетки 30 mg + 60 mg (оп. блистери, съдържащи 56 таблетки – 28 таблетки по 30 mg и 28 таблетки по 60 mg); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 30 mg и 7 таблетки по 90 mg); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки (14 таблетки по 30 mg и 14 таблетки по 90 mg); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 56 таблетки по 30 mg и 28 таблетки по 90 mg). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Толвапан принадлежи към групата на лекарствата – сираци (*orphan drugs*). Проявява диуретичен ефект, дължащ се на специфичен антагонизъм с вазопресина и блокиране на V₂-рецептори в дисталната част на нефрона.

Показания: За забавяне развитието на кисти и БН у възрастни пациенти с *автоматно доминантна поликистозна бъбречна болест* и хронично бъбречно заболяване от 1^{ва}, 2^{ра} или 3^{та} степен, при започване на лечение с данни за бързо прогресиращо заболяване.

Приложение: Толвапан се прилага *орално два пъти на ден в разделени дозови режими (split dose regimens)*, съответно 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg или 90 mg + 30 mg. ДД за възрастни в посочените *сплит-режими* са съответно 60, 90 и 120 mg. По-високата ЕД се приема сутрин най-малко 30 min преди закуска. Втората ЕД се приема 8 h по-късно, със или без храна. Таблетките се поглъщат цели с чаша вода. Лечебният курс започва с най-ниската ДД – 60 mg. При добра поносимост най-малко след 7 дни ДД се повишава на 90 mg. При добра поносимост най-малко след 7 дни може да се премине на ДД 120 mg. *Целта на титриране на ДД толвапан е да се блокира действието на вазопресина върху V₂-рецепторите възможно най-пълно и най-продължително, като същевременно се поддържа нормален воден баланс.* Необходим е мониторинг на плазмения осмоларитет и серумната концентрация на натрий, а също на т.м., за да се избегне риска от дехидратация.

Вазомодействия: Комедикацията със силни инхибитори на СYP3A (итраконазол, кетоконазол, кларитромицин) може да повиши два и повече пъти плазмените нива на толвапан. Обратно – ензимният индуктор рифампицин понижава с около 85% плазмените концентрации на толвапан.

Нежелани реакции: Полидипсия, дехидратация, хипернатриемия, хиперурикемия, хипергликемия, безапетитие, безсъние, главоболие, замаяност, палпитации, диспнея, диария, ксеростомия, констипация, диспепсия, обриви, сърбещи мускулни спазми, жажда, ноктурия, полиурия, астения, повишаване нивата на серумните аминотрансферази и билирубина, намаляване на т.м. **Противопоказания:** Повшена чувствителност към толвапан, дехидратация, хипернатриемия, бременност, кърмене, неусещащи или нереагиращи на жажда пациенти.

C04 ПЕРИФЕРНИ ВАЗОДИЛАТОРИ

C04AD Пуринови производни

PENTOXIFYLLINE – INN (ATC код: C04AD03)

● **Agapurin®** (Zentiva, a.s.) – филм-таблетки 100 mg (оп. 60 бр.). ● **Agapurin SR®** (Zentiva, a.s.) – таблетки с удължено освобождаване по 400 и 600 mg (оп. по 20, 50, 60 и 100 бр.). ● **Pentilin®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп 5 бр.); таблетки 400 mg (оп. 20 бр.). ● **Pentofyllin®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Pentoxifiline Adiphar®** (Адифарм ЕАД) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 10 бр.). ● **PentoHexal®** (Hexal AG) – таблетки 600 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Pentoxifyllin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 400 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Pentoxifyllin Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки 400 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Pentoxipharm®** (Унифарм АД) – ентросолвентни таблетки 100 mg (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Vasonit®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки 600 mg с удължено освобождаване (оп. 20 бр.). ▼ Има добра резорбция след р.о. приложение. Претърпява бърз чернодробен метаболизъм (first pass effect). Плазменият полуживот на пентоксифилин е 24–48 min, а на метаболитите му – от 60 до 96 min. Неговата МПК се измерва на 3–4-ия час след р.о. апликация. Излъчва се предимно с урината. ▲ Пентоксифилин инхибира фосфодиестеразата и разширява предимно съдовете на крайниците. Той има известен положителен инотропен ефект. Повишава флексибилността на еритроцитите, подобрява реологичните свойства на кръвта и микроциркулацията в исхемизирани тъкани.

Показания: Смущения в периферното кръвооросване, свързани със ЗД, атеросклероза, възпалителни процеси (*ulcus cruris*, гангрена), тромбоза, болест на Рейно, акроцианоза; мозъчна атеросклероза, придружена от световъртеж, цефалгия, смущения в съня и запаметяването.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: *Орално* се приема по 200 mg/8 h. ПД е 100 mg/8 h. *Венозно* се инжектира бавно (за 5 min), като съдържанието на 1 ампула се разрежда с 10 ml физиологичен разтвор. ДД е от 50 до 100 mg. Пентоксифилинът може да се въведе венозно капково в по-големи ДД – 300 до 400 mg. В този случай всеки 100 mg от препарата предварително се разреждат с 250–500 ml физиологичен разтвор, глюкоза или левулоза и се инфузират в продължение на 90–180 min. При необходимост пентоксифилинът може да се инфузира интраартериално в ДД 100–300 mg, разреждана с 20–60 ml физиологичен разтвор. Интраартериалната инфузия продължава 10–30 min. Обикновено парентералната терапия с пентоксифилин се комбинира с неговото орално приемане в доза 100 mg 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: С честотата от 1 до 10% – главоболие, замаяност, диспепсия, гадене, повръщане; с честотата под 1% – умерена хипотензия, ретростернална опресия, ажитация (възбуда), неясно виждане, болки в ушите. **Противопоказания:** Пресен миокарден инфаркт. При тежка коронарна и мозъчна атеросклероза пентоксифилин може да се прилага само орално.

C04AE Ergót-алкалоиди и производни

NICERGOLINE – INN (АТС код: C04AE02)

● **Ergotop®** (Kwizda Pharma GmbH) – филмирани таблетки 30 mg (оп. 28 бр.). ● **Nergolin®** (Actavis Group ehf.) – филмирани таблетки 30 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Sermion®** (Pfizer Enterprises SARL) – прах 4 mg за инжекционен разтвор във флакони плюс разтворител 4 ml в ампули (оп. по 4 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 30 и 90 бр.) и 30 mg (оп. 30 бр.). ▲ Ницерголин има периферен съдоразширяващ ефект, дължащ се на блокиране на постсинаптичните алфа-адренергични рецептори. Той също повишава усвояването на кислород и глюкоза от мозъчните клетки, увеличава кръвообращаването особено в исхемичните зони, стимулира паметта и обучението, подобрява настроението, потиска тромбоцитната агрегация и адхезия.

Показания: МСБ, преходни исхемични нарушения на мозъчното кръвооросяване, постинсултни състояния, мултиинфарктна деменция, сенилна или пресенилна деменция, мигрена, облитериращ ендартериит, синдром на Рейно, в състава на комбинираната терапия на АХ.

Приложение: (1) Най-често ницерголин се приема *орално* между храненията в доза 5–10 mg три пъти на ден. (2) За лечение на състояния след мозъчен инсулт, мултиинфарктна деменция, сенилна или пресенилна деменция (свързани с болестта на Алцхаймер или Паркинсон) на възрастни той се назначава *орално* в доза 30 mg един или два пъти на ден. Приемането на продукта в ДД 60 mg трябва да е временно. (3) При мозъчно-метаболично-съдови нарушения, дължащи се на атеросклероза, тромбоза или емболизъм ницерголин може да се инжектира мускулно в доза 2 до 4 mg два пъти дневно. Той може да се приложи също под форма на i.v. инфузия в доза от 4 до 8 mg, разреден до обем 100 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. По лекарска преценка тази ЕД може да се приложи 2 до 3 пъти през деня. (4) При облитериращ ендартериит ницерголин е прилаган *интраартериално* в доза 4 mg/10 ml физиологичен разтвор/2 min. (5) Тъй като ницерголинът и неговите метаболити се екскретират в 80% с урината при пациенти с умерено УБФ се използват по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Световъртеж, нарушения на съня, диспептични прояви, хипотензия, обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ницерголин или ерго-алкалоиди, пресен ОМИ, остър кръвоизлив, ортостатична хипотония, кърмене.

C04AX Други периферни вазодилататори

GINGKO FOLIUM (вж. гл. N06DX)

NAFTIDROFURYL – INN (АТС код: C04AX21)

● **Drosunal®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Dusodril®** (Merck Sante S.A.D.) – капсули 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.); филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) с удължено освобождаване. ● **Dusopharm®** (Унифарм АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Нафтидрофурил има бърза резорбция в СЧТ, t_{max} 1 h, СПП 80% и елиминационен полуживот 1 h. Метаболизира се чрез хидролиза до неактивни метаболити, които се екскретират предимно с урината. Преминва ХЕБ. ▲ Нафтидрофурил *блокира 5-HT₂-рецепторите* и намалява вазоконстрикцията на мозъчните кръвоносни съдове и тези на крайниците; подобрява флексибилността на еритроцитите, микроциркулацията и хемодинамиката; потиска тромбоцитната агрегация. Активира сукцинатдеhidрогеназата, засилва аеробния метаболизъм и биосинтеза на цАМФ.

Показания: Хронични исхемични когнитивни и сетивни нарушения в кръвооросяването на мозъка (свързани с атеросклероза, хипертензивна енцефалопатия, постинсултни състояния, травми); ХОАБ, claudicatio intermittens (стадий II), болест на Рейно (съпътстваща терапия), диабетична ангиопатия, акроцианоза, нощни парестезии.

Приложение: (1) При хронични исхемични когнитивни и сетивни нарушения в кръвооросяването на мозъка, вкл. свързани с мозъчно-съдови инциденти, нафтидрофурилът се назначава р.о. в доза 100 mg 3 пъти на ден. (2) При ХОАБ той се приема по 200 mg 3 пъти на ден (= 600 mg дневно). При болест на Рейно се използват два пъти по-ниски ДД. Капсулите или таблетките се поглъщат цели по време на хранене със 150 ml вода.

Взаимодействия: При комедикация с АХЛ нафтидрофурил потенцира тяхното действие. Той засилва отрицателния дромотропен ефект на бета-блокери.

Нежелани реакции: Рядко – повдигане, епигастралгии, диария, световъртеж, кожни обриви, локален езофагит; в единични случаи – чернодробни нарушения. При **остра интоксикация** с нафтидрофурил са наблюдавани объркване и конвулсии. В този случаи незабавно трябва да се направи стомашна промивка с активен въглен и да се контролират при болнични условия виталните показатели. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към нафтидрофурил, хипероксалурия, анамнеза за рецидивираща калциева нефролитиаза, бременност, кърмене.

C05 ВАЗО (АНГИО) ПРОТЕКТОРИ

C05A Средства за локална терапия на хемороиди и анални фисури

C05AA Кортикоиди

ULTRAPROCT* (АТС код: C05AA08) (Schering AG) – свещички (оп. по 10 бр.); унгвент в алуминиеви туби по 20 и 30 g (оп. по 1 бр.). Всяка *свещичка* съдържа по 0,61 mg fluocortolone pivalate, 0,63 mg, fluocortolone caproate и 1 mg cinchocaine hydrochloride. В 1 g *унгвент* има 0,92 mg fluocortolone pivalate, 0,95 mg fluocortolone caproate и 5 mg cinchocaine hydrochloride. ▲ Флуокортолон е флуориран преднизолон с противовъзпалителен, антиалергичен и противосърбежен ефект, свързани главно с непряко инхибиране на фосфолипаза A₂. В двете лекарствени форми на Ultraproct* се използват два различни естера на флуокортолон, които проявяват ефектите си по различно време, а това осигурява бързо и продължително действие (двуфазно действие). Локалният анестетик цинхокаин облекчава болката.

Показания: Хемороиди, повърхностни анални фисури и рагади, проктит.

Приложение. Най-добре е Ultraproct* да се използва след дефекация, но след добро почистване на аналната и периааналната област. Бързото подобрене на пациента не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението. За да се предотвратят рецидиви, се препоръчва лечението с Ultraproct* да не е по-кратко от 7 последователни дни. След отзвучаване на симптомите лечението продължава (като унгвентът се прилага по 1 път на ден, а ако се използват свещички, те се прилагат през ден). Общата продължителност на лечението не трябва да е по-дълга от 4 седмици. Ако терапията се провежда с унгвента, през първата седмица той се прилага обикновено 2 пъти на ден, като през първия ден за по-бързо повлияване на болестната симптоматика може да се приложи дори 4 пъти. Малко количество унгвент (приблизително с големината на грахово зърно) се намазва около ануса и в аналния пръстен с пръст, като неговият връх трябва да преодолее съпротивлението на аналния сфинктер. Преди да се въведе в правото черво, накрайникът (апликаторът), поставен в опаковката, се завинтва на тубичката. При силно възпаление и болезнени лезии се препоръчва в началото да се прилага с помощта на показалеца на ръката. Излезлите навън от ануса хемороидални възли се намазват дебело и чрез внимателен натиск с пръст се репонират обратно. През първата седмица Ultraproct* се назначава обикновено в доза по 1 свещичка на ден дълбоко ректално. При по-тежки случаи първият ден се поставя по 1 свещичка 2–3 пъти. Ако свещичките са се размекнали от топлина, трябва да се поставят за малко в студена вода преди да се извадят от обвивката. При микози е необходима допълнителна антимикотична терапия.

Нежелани реакции: При употреба на Ultraproct* повече от 4 седмици е възможно да се наблюдава локална атрофия на кожата. В редки случаи се проявяват алергични кожни реакции. В случай на поглъщане на няколко грама унгвент или на няколко свещички Ultraproct* могат да се очакват *системни НПР*, свързани с *наличието на цинхокаин (местен анестетик)*. В зависимост от дозата те може да се проявят с потискане или спиране на сърдечната дейност, гърчове, потискане до спиране на дишането. **Противопоказания:** Туберкулоза или луетични процеси в аналната и периааналната област; варицела или други вирусни; първият триместър на бременността. Ultraproct* не трябва да попада в очите. След неговата употреба ръцете трябва грижливо да се измият с вода и сапун.

C05AD Локални анестетици

DOXIPROCT® (АТС код: C05AD01) (OM Portuguesa) – унгвент в алуминиева туба 30 g (оп. 1 бр.). Комбиниран препарат, съдържащ Calcium Dobesilate и Lidocaine Hydrochloride. Унгвентът се прилага два пъти дневно в областта на ануса.

PROCTO-GLYVENOL® (АТС код: C05AD00) (Novartis Consumer Health GmbH) – ректален крем 30 g, съдържащ 2.12% лидокаин и 5% трибенозид, в алуминиева туба с полиетиленов накрайник (оп. 1 бр.); свещички, съдържащи по 400 mg трибенозид и 40 mg лидокаин (оп. 10 бр.). Действа локално венотонично, противовъзпалително и местноанестетично. При хемороиди кремът се прилага сутрин и вечер до отзвучаване на остриите симптоми, а след това – само вечер. Рядко може да предизвика парене, болка, засилена чревна перисталтика. Не се прилага при повишена чувствителност към някоя от съставките.

C05AX Други средства за локална терапия на хемороиди и анални фисури

DOLOPROCT® (АТС код: C05AX03) (Schering GmbH) – свещички, съдържащи по 1 mg флуокортолон и 40 mg лидокаин (оп. по 6, 10 и 12 бр.); *ректален крем* в алуминиеви туби по 10, 15, 30 и 50 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем има 1 mg флуокортолон и 20 mg лидокаин.

Показания: Doloproct облекчава болката, отока, паренето и сърбежа при *проктит и хемороиди*.

Приложение: Свещичките се прилагат 2 пъти на ден – сутрин и вечер. След подобряване на състоянието се преминава на 1 свещичка на ден или през ден. Преди поставянето им аналната област трябва да бъде добре почистена. Свещичките се въвеждат дълбоко в ануса. Ректалният крем Doloproct е показан още при анална екзема. Той се прилага най-често 2 пъти на ден – съответно сутрин и вечер, но през първите дни може и 3 пъти на ден. След овладяване на симптоматиката се прилага 1 път дневно. Препоръчва се апликацията на крема да се извършва след дефекация. Малко количество крем (колкото грахово зърно) се нанася в аналната област с помощта на показалеца на ръката и след това с върха на пръста трябва да се преодолее съпротивлението на m. sphincter ani. Когато се цели ректална апликация, трябва да се използва приложението апликатор, който се завива върху тубата. Продължителността на лечението е до 2 седмици.

Противопоказания: Анални инфекции, специфични кожни лезии (сифилис, туберкулоза), варицела, поставксинални реакции, данни за свръхчувствителност към някоя от активните съставки или помощните вещества (cetostearyl alcohol).

DOXIPROCT PLUS® (АТС код: C05AX03) (OM Portuguesa) – унгвент в алуминиева туба 20 g (оп. 1 бр.). Комбиниран препарат, съдържащ Calcium Dobesilate, Lidocaine Hydrochloride и Dexamethasone Acetate. Унгвентът се прилага два пъти дневно в областта на ануса.

FITOROID® (Aboca S.p.A.) – биокрем 40 ml в туба с наконечник за вътрешно ректално приложение (оп. 1 бр.). МИ. Продуктът съдържа лиофилизирани екстракти от цветни връхчета на хелихризум и жълт кантарион, липофилна фракция от корен на бодлив залист, гел от изсушени листа на столетник, масло от жожоба и карите, етерични масла от кипарисови плодове и листа от лютив мента. БАВ в продукта са биофлавоноиди, танини, етерични масла. Биокреъмът *Fitorid* спомага за предпазване от раздразнение в периааналната област и облекчава пациенти с *хемороиди*. След завиване на наконечника на тубичката кремът се прилага 1 до 4 пъти на ден при съблюдаване на хигиената.

C05B Средства за антиварикозна терапия

C05BA Хепарин и хепариноиди за локално приложение

HEPARINOID (АТС код: C05BA01)

● **Heparoid Zentiva®** (Zentiva k.s.) – дермален унгвент, съдържащ 100 IU heparinoid/mg маз в алуминиеви туби по 30 g (оп. 1 бр.). Лекарственият продукт Heparoid притежава антитромбозна активност. Показан е при повърхностен тромбофлебит и варици; флебити, развили се след повторни венозни инжекции; повърхностни постоперативни инфилтрати; тромбоза на хемороидалните вени. Heparoid се прилага локално 2–3 пъти на ден. Противопоказан е при язвено некротични процеси. Не трябва да попада в очите.

LIOTON 1000 gel® (АТС код: C05BA02) (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – гел в туби по 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Продуктът съдържа 1000 IU Heparin sodium/g гел (оп. 1 бр.).

Показания: Локална терапия на заболявания на повърхностните вени – варикозен синдром, флеботромбоза, тромбофлебит, повърхностен перифлебит; варикозни язви; постоперативен варикофлебит, състояния след сафенектомия; спортни и други травми, контузии (вкл. на мускулно-сухожилните и капсулно-лигаментните тъкани), инфилтрати, подкожни хематоми и локализиран оток.

Приложение. Lioton 1000 gel се прилага 1 до 3 пъти на ден, като 3 до 10 cm гел се нанася върху засегнатия кожен участък и леко се втрива. Поради ограничени клинични данни продуктът не трябва да се прилага на деца.

Нежелани реакции: Зачервяване на кожата и сърбеж, които отзвучават след прекратяване на лечението.

Противопоказания: Кръвотечение, върху открити рани или върху лигавицата, а също при инфектирани гнойни процеси. Някои пациенти имат повишена чувствителност към метил- и пропил-пара-хидроксibenзоат, които са помощни вещества (консерванти).

VENOPROTECT® (АТС код: C05BA03) (Actavis Group ehf) – гел, съдържащ хепарин 1000 IU/g, в алуминиеви туби по 40 и 60 g (оп. по 1 бр.). Показания приложение: вж. Lioton по-горе.

C05BC Склерозиращи вените средства за локално приложение

POLIDOCANOL – INN (АТС код: C05BB02)

● **Asclera®** (Merz North America) – разтвор 0,5% и 1% в стъклен флакон от 2 ml. ▲ Полидоканол е локален анестетик, фиброзирач и склерозиращ агент.

Показания: Некомплицирани разширени вени с диаметър ≤ 1 mm и некомплицирани варикозни (ретикуларни) вени с диаметър от 1 до 3 mm.

Приложение: Продуктът не трябва да се използва при наличие на прахови частици, промени в цвета на разтвора или повреждане на флакона. Полидоканол се инжектира с фини игли № 26–30 в максимален обем за една инжекция 0,3 ml и максимален обем за една сесия (процедура) до 10 ml. При некомплицирани разширени вени с диаметър ≤ 1 mm се използва 0,5% разтвор, а при некомплицирани варикозни (ретикуларни) вени с диаметър от 1 до 3 mm – 1% разтвор. Иглата се въвежда тангенциално във вената и разтворът се инжектира бавно строго венозно. За да се предотврати венозна руптура, по време на инжектирането се прилага лек натиск. След изваждане на иглата се прави компресивна превръзка и се насърчава пациентът да се движи в продължение на 15–20 min, като през това време той се наблюдава за проява на признаци на алергични реакции. Компресивната превръзка е необходима, за да се намали рискът от тромбоза на дълбоките вени. Повторно третиране може да е необходимо, ако степента на разширените вени изисква повече от 10 ml разтвор. Втората процедура може да се проведе след 7 до 14 дни. Малките локални тромби, които се развиват след третирането с полидоканол се отстраняват чрез инцизия и микротробектомия.

Нежелани реакции: В случай на инжектиране на полидоканол в големи обеми са възможни тежки нежелани, вкл. анафилактични реакции. Погрешното инжектиране в артерия причинява некроза, исхемия и гангрена и изисква незабавна спешна намеса на съдов хирург. При паравенозно инжектиране може да се развие тъканна некроза. По тази причина препаратът се инжектира в много малки обеми. Най-чести НЛР са: хематом и болка в областта на инжектиране, дисколоризация и сърбеж на кожата, неоваскуларизация, образуване на локален съсирек (тромб). **Противопоказания:** Варикозни вени с диаметър > 3 mm, свръхчувствителност към полидоканол, флебит, тромбофлебит, нарушения в коагулацията.

C05C Капиляротонични лекарства

C05CA Биофлавоноиди (моно- и комбинирани препарати)

DIOFLAVON® (АТС код: C05CA00) („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – филмирани таблетки, съдържащи 500 mg микронизирана и пречистена флавоноидна фракция от диосмин 90% и хесперидин 10% (оп. по 30 и 60 бр.). При симптоми на венозно-лимфна недостатъчност (тежест в краката и др.) се приема по 1 таблетка на обяд и 1 таблетка вечер по време на хранене. При остра хемороидална криза ДД през първите 6 дни е 6 таблетки, а през следващите 3 дни – 4 таблетки.

DIOSMIN – INN (АТС код: C05CA03)

●**Dioket®** (Stragen France SAS) – таблетки 600 mg, съдържащи диосмин (оп. по 15 и 30 бр.). ●**Flevenol®** (Alvogen IP Co.S.ár.l.) – филмирани таблетки 500 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Phlebodia®** (Lab. Innotech International) – обвити таблетки 600 mg, съдържащи диосмин (оп. по 15 и 30 бр.). ▼ Има t_{max} 5 h и уринна екскреция 79%. Диосминът се разпределя в бъбреците, черния дроб, белите дробове и особено във v. cava и v. saphena. ▲ Диосмин притежава капиляротоничен, венотоничен и венопротективен ефект. Увеличава систоличното и диастолното налягане при постхирургична ортостатична хипотензия. Предпазва от хеморагични усложнения при използване на втрематочни противозачатъчни средства (песарии, спирали).

Показания: Симптоматична терапия на симптоми, свързани с венозно-лимфна недостатъчност (тежест в краката, болки, начален декубитус) и остри хемороидални кризи; адювантно лечение на капилярна чупливост.

Приложение: При венозна недостатъчност на възрастни диосмин се назначава в доза 500 или 600 mg сутрин преди закуска на гладно, а при обострени хемороиди – по 600 mg 2–3 пъти на ден. Лечението трябва да е не по – дълго от 15 дни. В случай, че не се отстранят симптомите на обострени хемороиди или състоянието на пациента се влоши, трябва да се направи проктологична оценка и ревизия на терапията.

Нежелани реакции: Рядко – алергични прояви и СЧ дискомфорт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към диосмин.

DIOSMIN & HESPERIDIN

●**Asketon®** (Medochemie Ltd) – таблетки (оп. 64 бр.). ХД, съдържаща микронизирана биофлавоноидна смес от 450 mg диосмин и 50 mg хесперидин. ●**Detralex®** (Les Laboratoires Servier) (АТС код: C05CA53) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). Представява микронизирана флавоноидна фракция с повишена биодостъпност, съдържаща 450 mg диосмин и 50 mg хесперидин. ▲ Продуктите притежават капиляротоничен, венотоничен и антиексудативен ефект, дължащи се на потискане освобождаването на медиатори на възпалението (простагландини и свободни радикали; потискане на левкоцитната адхезия и миграция). Засилват лимфния ток и повишават лимфния дренаж. Венотоничният им ефект е свързан с удължаване действието на NA и е по-силен от този на троксерутин. Detralex подобрява кожната перфузия и реологичните свойства на кръвта.

Показания: ХВН на долните крайници, венозни язви, хемороиди.

Приложение: Detralex или Asketon се приемат орално обикновено в ДД 2 таблетки. При остри хемороидални кризи се назначава по 6 таблетки на ден в продължение на 4 дни, след което в следващите 3–4 дни се премат по 4 таблетки на ден.

Нежелани реакции: СЧ и вегетативни нарушения. **Противопоказания:** Бременност, кърмене.

DIOSMINOL® (АТС код: C05CA00) (Тева Фармасюткълс България ЕООД) – таблетки (оп. 60 бр.). Всяка таблетка съдържа микронизирана пречистена фракция диосмин 450 mg, хесперидин 50 mg и стандартизиран екстракт от конски кестен 3,24 mg. Улеснява венозната циркулация на долните крайници. При възрастни с ХВН се препоръчва в ДД 1–2 таблетки.

HIDROSMIN – INN (АТС код: C05CA05)

●**Venosmil®** (Faes Pharma S.A.) – капсули 200 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.). ▲ Представява дисоминов дериват – биофлавоноид с изразено капиляротонично действие, вероятно свързано с инхибиране на СОМТ. Подобрява също реологичните свойства на кръвта, както и тонуса на вените.

Показания: За краткосрочно (2 до 3-мес.) облекчаване на отоци, дължащи се на ХВН.

Приложение: По 1 капсула 3 пъти на ден по време на хранене с чаша вода.

Нежелани реакции: Гадене, гастралгия, сърбеж, обриви, главоболие. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хидросмин.

PEFLAVIT C® (АТС код: C05CA51) (Sopharma AD) – обвити таблетки, съдържащи 20 mg сух екстракт от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и 50 mg витамин С (оп. 60 бр.). ▲ Препаратът има капиляротоничен, противовъзпалителен, антиалергичен и антиоксидантен ефект.

Показания: Хеморагични диатези, остър гломерулонефрит, ринити, ларинготрахеити, пневмонии, хеморагичен гингивит, пародонтоза, хроничен хепатит, варици, атеросклероза, АХ, дерматити, ретинални кръвоизливи; предозизиране на салицилати и арсенови съединения.

Приложение: По 1–2 таблетки/8 h в продължение на 15–30 дни. В по-тежки случаи се приемат по 3 таблетки 3–4 пъти на ден. Peflavit C трябва да се прилага много внимателно на пациенти с повишена съсирваемост на кръвта, склонност към тромбози, тромбофлебети, ЗД.

Нежелани реакции: При предозизиране на Peflavit C може да се наблюдава повишена съсирваемост на кръвта и склонност към тромбози. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към компонентите на Peflavit C; пациенти с изкуствени сърдечни клапи; комедикация с антикоагуланти; дефицит на Г6ФД; нефролитиаза; таласемия.

REPARIL® (АТС код: C05CA00) (Madaus GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 20 mg есцин (оп. по 20, 40, 50 и 100 бр.). Есцинът притежава капиляротонично и антиексудативно действие. Показан при посттравматични локализиран отоци. на възрастни и деца над 14 г. се назначава по 2 x 3 таблетки дневно; ПД е 3 x 1 таблетка на ден. Деца от 7 до 14 г. – 2 до 3 пъти на ден по 1 таблетка (без да се дъвче), след хранене. Противопоказан при свръхчувствителност към есцин, БН, бременност, кърмене.

TROXERUTIN – INN (АТС код: C05CA04)

● **Troxemed®** (Медика АД) – капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ● **Troxerutin Sopharma®** (Софарма АД) – гел 2% 40 g в туби (оп. 1 бр.); капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ● **Troxerutin Vetrop®** (Ветпром АД) – гел 2% 40 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Troxevasin®** („Актавис“ ЕАД) – гел 2% в алуминиеви туби с вместимост по 20, 40 и 100 g (оп. по 1 бр.); капсули 300 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Venoruton®** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 2% 40 g (оп. 1 бр.); капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ▲ Има венотонично (антиварикозно), капиляротонично, антиексудативно и хемостатично действие. Потиска тромбоцитната агрегация.

Показания: Варикозен синдром, варикозни язви, ХВН, хемороиди, повърхностни тромбозни флебити, флебосклероза, мускулни крампи, болки от травматичен произход (след навяхване, изкълчване, снемане на гипсова превръзка).

Приложение. Приема се *орално* по 300 mg 1 до 2 пъти на ден по време на хранене в продължение на 15 до 30 дни. Гелът внимателно се *втрива* (докато кожата стане суха) върху поразения участък сутрин и вечер. Лечението е продължително.

TROXERUTIN & INDOMETACIN (АТС код: C05CA54)

● **Indovasin®** („Актавис“ ЕАД) – гел в туби по 45 g (оп. 1 бр.). В 1 g гел се съдържат 20 mg троксерутин и 30 mg индометацин. ▲ Продуктът имат венотоничен и антиексудативен ефект.

Показания: Варикозен синдром, съпроводен от болки и отоци; хемороиди; травматични хематоми; ставно-мускулни заболявания (бурсити, тендовагинити, синовити, миозити).

Приложение: Около 1–2 cm гел се нанася с леки втриващи движения върху поразения участък на кожата 2–3 пъти дневно. ДД за възрастни не трябва да превишава 1/7 от обема на цялата туба.

Нежелани реакции: Рядко – кожни алергични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на гела, хеморагична диатеза; първия и третия гестационен триместър; комедикация с ГКС.

VARIXINAL® (Walmark) – таблетки (оп. по 30 и 60 бр.) и гел 75 ml в туби (оп. 1 бр.). Представява БАД, съдържаща в 1 таблетка: екстракт от червена боровинка – 200 mg (= 500 mcg антоцианозиди), екстракт от конски кестен – 1 g (= 33,3 mg есцин), екстракт от див чешмир – 800 mg, витамин С – 250 mg, хесперидин – 100 mg и екстракт от Gotu cola – 100 mg. Повлиява благоприятно симптоми на ХВН (оток и болка в долните крайници) и хемороиди. Приема се по 1 таблетка на ден преди хранене. Гелът се нанася върху засегнатата част от кожата 1 до 2 пъти на ден, като се масажира в посока отдолу нагоре.

VENALOT DEPOT® (АТС код: C05CA00) (Schaper & Brümmer GmbH & Co.KG) – филм-таблетки с удължено освобождаване, съдържащи кумарини 15 mg и троксерутин 90 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.).

Показания: Застойни нарушения при ХВН и лимфедем, наблюдавани при дерматосидероза, дерматолипосклероза, ulcus cruris, повърхностни флебити, хемороиди, след операции или спортни травми.

Приложение: На възрастни се предписва от 1 до 2 таблетки 3 пъти дневно.

VENOPLANT® (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 263,2 mg сух екстракт от плодовете на конския кестен (оп. 20, 50 и 100 бр.). Показан за симптоматично лечение на ХВН. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден.

VENOVIT® (АТС код: C05CA00) („Феникс медика – Ася Попова“ ЕООД) – капсули 180 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). Фитопроduct, показан при ХВН.

C05CX Други капиляротонични препарати

CALCIUM DOBESILATE (АТС код: C05CX00)

● **Doxium®** (OM Pharma S.A.) – капсули 500 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ▲ Синтетичен препарат, намаляващ капилярната пропускливост и фрагилитет. Ускорява резорбцията на хеморагиите и забавя развитието на ретинопатия у болни от ЗД.

Показания: Диабетична ретинопатия и други ангиопатии, варикозен синдром, мено- и метрорагии, цироза, АХ, атеросклероза, за предоперативна подготовка в офталмологията (фотокоагулация), при хипофизектомия.

Приложение: По 250 mg p.o./8 h по време на хранене.

Противопоказания: Първите три гестационни месеца.

ENDOTELON® (АТС код: C05CX00) (Ceplapharm Arzneimittel GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 150 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ▲ Endotelon е *пречистен екстракт от семената на грозде*, стандартизиран по отношение съдържанието на процианидолови олигомери. Притежава ендотелопротективен и венотоничен ефект. Показан при хронична лимфатична и ХВН. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден. Може да предизвика гадене, болки в корема, кожни обриви, главоболие.

C07 БЕТА-БЛОКЕРИ

- Селективни β_1 -блокери, освобождаващи NO: Nebivolol
- Селективни β_1 -блокери: Acebutolol* (с ISA), Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Celiprolol* (с β_2 -ISA), Landiolol, Metoprolol
- Неселективни β -блокери: Bopindolol*, Carteolol* (с ISA), Esmolol*, Oxprenolol* (с β_1 -ISA), Pindolol* (с β_1 -ISA), Propranolol, Sotalol, Timolol

C07A Бета-блокери, самостоятелно

C07AA Неселективни бета-блокери

PROPRANOLOL – INN (ATC код: C07AA05)

● **Hemangiol®** (Pierre Fabre Dermatologie) – перорален разтвор 120 ml с концентрация 3.75 mg/ml в бутилка (оп. 1 бр.). ● **Propranolol Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 25, 28, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Propranolol Actavis®** (Actavis Group ehf) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Propranolol Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки по 25 и 40 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ▼ Оралната бионаличност на пропранолола е 30–40% и значително варира у отделните индивиди, поради екстензивен чернодробен метаболизъм. Неговият $t_{1/2}$ е 4–6 h при възрастни (3,9–6,4 h при деца), СПП 90–95% и ТПК 40–100 ng/ml. ▲ Пропранолол е пълен неселективен бета-блоркер с мембраностабилизиращо действие. Той има антихипертензивен, антистенокарден, антиаритмичен, антистресов и антимигренозен ефект. У тютюнопушачи лечебният му ефект намалява с 30% в сравнение с непушачи, което се дължи на ензимна индукция. Антихипертензивният му ефект се обяснява с намаляване на сърдечния дебит (свързано с блокада на β_1 -адренергичните рецептори в миокарда), намаляване на рениновата секреция (свързано с блокада на β_1 -адренергичните рецептори в ЮГА), блокиране на централните бета-адренергични рецептори в nucleus tractus solitarius и nucleus reticularis paramedialis в продълговатия мозък, блокиране на периферните пресинаптични β_2 -адренергични рецептори (което води до изключване на положителната обратна връзка в адренергичния синапс).

Показания: АХ, феохромоцитом, портална хипертензия, ИБС, тетралогия на Fallot, предсърдно мъждене и трептене, AV нодална *re-entry* тахикардия, катехоламин-предизвикани сърдечни аритмии; тиреотоксикоза; профилактика на миокарден инфаркт и мигрена; симптоматично лечение на хипертрофична субаортна стеноза; паркинсонов тремор; есенциален тремор; алкохолна абстиненция; агресивно поведение; невролептична акатизия; възбуда; шизофрения, остра паника; стомашни кръвоизливи при портална хипертензия или кръвотечение при варици на хранопровода.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: ① За лечение на АХ у възрастни пациенти пропранолол се предписва орално в начална доза 40 mg/12 h. ДД се увеличава през 3–7 дни. МДД пропранолол орално за възрастни е 320 mg. ② При *тахикардии* лечението с пропранолол започва с ниска ЕД (12,5–5 mg) *орално* през 6–8 h поради краткия му плазмен полуживот. През 3–7 дни ДД се увеличава с 20–25 mg. ③ Оптимален терапевтичен ефект при *стенокардия* се получава след приложение на препарата в ДД 75–150 mg орално на възрастни. ④ При *феохромоцитом* в продължение на три дни преди операцията се прилага по 60 mg орално пропранолол в комбинация с алфа-блоркер. ⑤ При *мигрена* пропранолол се приема в интервалите между пристъпите в ДД 80 mg, разделена на 3–4 орални приема през 6 до 8 h. При необходимост ДД се повишава с 20 до 40 mg през 3–4 седмици до МДД 240 mg. ⑥ При *есенциален тремор* пропранолол се назначава по 20 mg 2 пъти на ден. ПД варира от 120 до 240 mg.

Взаимодействия: При пациенти със ЗД пропранолол може да потенцира хипогликемичния ефект на инсулина и оралните АДЛ чрез инхибиране освобождаването на глюкоза от гликогенните депа на скелетната мускулатура, което увеличава склонността към хипогликемични реакции. Предимно неселективните бета-блокери могат да маскират симптоматиката на една хипогликемия (безпокойство, обилно изпотяване, тахикардия) и да затруднят своевременното поставяне на диагнозата. По тази причина в случай на показания за лечение с бета-блокери на пациенти със ЗД се препоръчват кардиоселективни препарати. Неселективните бета-блокери премахват инхибиращия ефект върху утерокинетиката на селективните β_2 -адреномиметици. Венозното прилагане на неселективни β -блокери засилва маточните контракции по време на раждане. Между пропранолола и хинидина съществува синергизъм по отношение на антиаритмичната им активност, което се дължи на тяхното мембраностабилизиращо действие. Това позволява двата препарата да се прилагат комбинирано в по-ниски дози за профилактика на пароксизмални предсърдни аритмии (вкл. при резистентни на хинидин пациенти) и за превръщане на предсърдна фибрилация в нормален ритъм. В този случай е необходимо внимателно наблюдаване на пациента за евентуално потенциране на кардиодепресивните ефекти на двете лекарства. Пропранололът потенцира действието на конкурентните нервно-мускулни блокери вероятно поради мембраностабилизиращата си активност. Затова пациенти, подложени на пропранололова терапия, трябва да се наблюдават внимателно по време на наркоза, съчетана с конкурентни миорелаксанти поради повишен риск от продължителна апнея.

Нежелани реакции: С β_1 -блокада са свързани развитието на брадикардия и намаляването на сърдечния ударен обем. Брадикардията в случай на изразена аортна белодробна инсуфициенция може да предизвика ексцесивна регургитация на кръвта през клапите. Това заедно с намаляването на ударния обем може да предизвика или да влоши СН. Във връзка с отрицателния си дромотропен ефект бета-блокерите могат да влошат различни форми на AV блок. Те могат да повишат периферната съдова резистентност поради небалансиране на алфа-адренергичната съдова медиация, което влошава състояния, свързани с увеличено ниво на катехоламини, като миокарден инфаркт, феохромоцитом и др. Освен това може да се предизвика и синдром на Raynaud, особено при лечение на жени с АХ и варици. Поради β_2 -

блокада се повишават резистентността на дихателните пътища и склонността към бронхоспазм и може да се провокират пристъпи при пациенти от бронхиална астма. След продължително приложение с пропранолол и други бета-блокери *липидният статус може да се влоши (повишават се триглицеридите и намалява HDL в плазмата)*, поради което той трябва да се контролира периодично. Наблюдавани са още СЧ нарушения (колики, диария); потискане на хемопоезата, потискане на чернодробната и бъбречната функция, кожни реакции, отслабване на либидото. Лечението с бета-блокери трябва да се спира чрез постепенно намаляване на дозата, за да се предотврати развитието на *феномена на отнемане*. **Противопоказания:** ХОББ, изразена брадикардия, сърдечна декомпенсация, АВ блок от II и III степен, смущения в периферното кръвообращение, ЗД, метаболитна ацидоза, етерна наркоза, терапия с МАОИ, повишена чувствителност към бета-блокери.

SOTALOL – INN (ATC код: C07AA07)

● **Darob®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Sotagamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Sotahexal®** (Hexal AG) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Sotanorm®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 80 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има орална бионаличност 90–100% и $t_{1/2}$ 12±3 h. Той не се свързва с плазмените протеини. С урината се екскретира в непроменен вид над 75%. ▲ Соталол е неселективен бета-блкер с амиодаронподобна антиаритмична активност. Удължава плато фазата на АП и *увеличава продължителността на абсолютния рефрактерен период*. Отслабва миокардния контрактилитет, забавя AV проводимост.

Показания: Надкамерна тахикардия (вкл. синдром на WPW), камерна тахикардия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва с 80 mg/12 h *орално*. ДД соталол варира от 160 до 480 mg, разделена в 2–3 приема. Таблетките се назначават *преди хранене* с малко течност. При КК 10–30 ml/min ДД се намалява с 50%, а при КК под 10 ml – със 75%.

Взаимодействия: Диуретиците, предизвикващи хипокалиемия и хипомагниземия, предразполагат към развитие на камерна тахикардия при комедикация със соталол.

Нежелани реакции: Брадикардия, хипотензия, нарушения в AV проводимост, СН; ксеростомия, диспептични явления; световъртеж, главоболие, парестезии; конюнктивити, кератоконюнктивити; развитие на т. нар. *синдром на „сухите очи“*; непоносимост към контактни лещи; бронхоспазм, бронхит; кожни обриви, псориаична дерматоза, алопеция. **Противопоказания:** ХСН, кардиогенен шок, АВ блок от II и III степен, SA блок, хипотензия, метаболитна ацидоза, ХОББ, ХОАБ, повишена чувствителност към соталол и/или сулфонамиди; удължен Q–T интервал, респ. комедикация с лекарства, удължаващи този интервал като ААП от клас IA (хинидин, дизопирамид*, прокаинамид*), фенотиазинови антипсихотици, ТЦА и някои H₁-блокери (астемизол*, терфенадин*).

C07AB Селективни бета-блокери

ATENOLOL – INN (ATC код: C07AB03)

● **Atenolol Sopharma®** (Софарма АД) – филм-таблетки по 25 и 50 mg (оп. 10, 30 и 50 бр.). ● **Tenormin®** (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Атенолол има непълна СЧ резорбция, СПП 3–15%, t_{max} 2–4 h, $t_{1/2}$ у възрастни с НБФ е 6–9 h, а при увредена – от 15–35 h. При деца от 5 до 10 г. неговият $t_{1/2}$ е <5 h, а над 10 г. – над 5 h. Липофилността на препарата е ниска и той не преодолява ХЕБ. Екскретира се непроменен с урината 40% и с фекалиите – около 50%. ▲ Атенолол е пълен компетитивен кардиоселективен β_1 -блкер с антихипертензивен, антистенокарден и антиаритмичен ефект. При болни с ИБС и АХ подобно на другите бета-блокери той намалява случаите с фатален и нефатален миокарден инфаркт (има кардиопротективен ефект). Предотвратява развитието на внезапна смърт у постинфарктно болни. Това се обяснява с антиаритмичния му ефект и с намаляване на сърдечната исхемия. Предизвиква *обратно развитие на ЛКХ*. Понижава кислородната консумация чрез намаляване честотата на сърдечните съкращения. *Подобрява регионалния миокарден кръвоток* особено в субендокардните исхемични зони. Известна роля играе също и потискането на тромбоцитната агрегация. При болни с ИБС, както и с АХ, значение има и *антистресовият му ефект*. Той се обяснява с намаляване на промените в артериалното налягане и сърдечния ритъм, предизвикани от физически натоварвания.

Показания: АХ, ИБС, вентрикулна и SV аритмия, мигрена (в интервалите), остър абстинентен алкохолен синдром. Като АХЛ атенололът е най-ефективен за начална терапия при пациенти под 50-годишна възраст, а също при хипертонично болни със съпътстваща тахикардия в покой и голяма пулсова амплитуда, респ. с ИБС и повишена плазмена ренинова активност.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението обикновено започва с ДД 25–50 mg р.о. атенолол. ДД се назначава в 1–2 приема. Антихипертензивният ефект на атенолола се стабилизира след около 14-дневно лечение. *Сърдечната честота в покой* се задържа около 60 удара/min. Прилагането на атенолола при АХ без съпътстваща коронарна исхемия в ДД >100 mg не води до по-добър терапевтичен ефект. За повечето болни с АХ ефективната ДД атенолол е 50 mg р.о. МДД при АХ е 100 mg, а при *angina pectoris* е 200 mg. При възрастни пациенти с БН и КК 15–35 ml/min атенолол се назначава по 100 mg/48 h, а при КК <15 ml/min – 100 mg/96 h. ДД атенолол за деца е 1–2 mg/kg *орално*.

Взаимодействия: Атенолол повишава хипогликемичния риск при едновременно прилагане с инсулин и други АДЛ. Комбинираната терапия на атенолол с верапамил или дилтиазем е рискована, поради адитивен ефект по отношение на

кардиодепресивната им активност. Той потенцира и удължава действието на недеполяризиращите миорелаксанти. Комбинираното му прилагане със СГ може да доведе до брадикардия и сърдечен блок. Лекарствата ензимни инхибитори повишават плазмените нива на атенолол и засилват неговите ефекти, докато естрогените намаляват антихипертензивния му ефект. НСПВЛ отслабват антихипертензивния ефект на атенолол.

Нежелани реакции: Персистираща брадикардия, хипотензия, болки в гърдите, диспнея, отоци, СН, АВ блок от II или III степен, рядко – феномен на Raynaud, изстиване на крайниците; замаяност, умора, безсъние или летаргия, объркване, паметови нарушения, депресия, нощни кошмари; запек или диария, гадене; импотенция, *повишаване на триглицеридите и намаляване на HDL в плазмата*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бета-блокери, белодробен оток, кардиогенен шок, синусова брадикардия (под 45/min); АВ от II или III степен, пълен АВ блок при пациенти без расemaker, некомпенсирана СН, синонодална дисфункция; хипотензия; сърдечен инфаркт (със систолично налягане <100 mm Hg); кардиогенен шок; метаболитна ацидоза; нелекуван феохромоцитом.

BETAXOLOL – INN (ATC код: C07AB05 и S01ED02)

●**Betac**[®] (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Lokren**[®] (Санofi-Авентис България ЕООД) – филмирани таблетки 20 mg (оп. 28 бр.). ▼ Оралната бионаличност на бетаксол е висока (85%), СПП е около 50%, Vd 6 l/kg и t_{1/2β} от 15 до 20 h. По-голямата част от приложената доза бетаксол се метаболизира до неактивни метаболити и едва 10 до 15% се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Има *селективно β₁-блокиращо действие* и при перорална апликация проявява антихипертензивен и антистенокарден ефект. При локално приложение под форма колир бетаксол понижава както повишения, така и нормалния офталмотонус, което е свързано с намаляване продукцията на вътреочна течност.

Показания: Перорално при АХ и стенокардия при усилие.

Дозиране: Препоръчваната първоначална ДД е 20 mg в един орален прием. При някои пациенти с АХ и/или ИБС се наблюдава терапевтичен ефект още от ДД 10 mg. При необходимост, особено при angina pectoris, ДД може да се увеличи до 40 mg. При УБФ ДД се намалява, а при пациенти на хемодиализа началната ДД е 5 mg. При ЧН не е нужно намаляване на ДД. При ПНВ, които по принцип са склонни към развитие на брадикардия, се препоръчва лечението да започне с ДД 5 mg.

Рискова категория за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Системни НЛР: Брадикардия, АВ блок, СН; диспнея, астматичен пристъп, гъсти бронхиални секрети, дихателна недостатъчност; световъртеж, депресия, главоболие, световъртеж, астения, студени крайници, мускулна слабост, миалгия; косопад, глосит, епидермална некролиза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бетаксол, брадикардия, АВ блок от II или III ст., СН.

BISOPROLOL – INN (ATC код: C07AB07)

●**Bibloc**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ●**Blokbis**[®] (Actavis B.V.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ●**Blokbis Cor**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ●**Biprol**[®] (Нео-Балканика ЕООД) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ●**Bisogamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**BisoHexal**[®] (Hexal AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Bisoprolol ESP Pharma**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ●**Bisoprolol Vitania**[®] (Витания Фарма ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ●**Bisor**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Bisostad**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Byol**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 60 бр.). ●**Concor**[®] (Merck KGaA) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ●**Concor Cor**[®] (Merck KGaA) – филм-таблетки по 2.5 и 5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ●**Coronal**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 60 и 100 бр.). ●**Gisogen**[®] (Generics Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●**Sobycor**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●**Supracard**[®] (Labomed-Pharma S.A.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●**TevaBisoprolol**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ●**Tyrez**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Биозопролол има р.о. бионаличност 90%, t_{1/2} 10 до 12 h, t_{max} 1,7–3 h, СПП 30%, Vd 3,5 l/kg и системен клирънс 15 l/kg. Премахва ХЕБ. Около 50% от приетата ДД се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити. Родителското съединение и метаболитите му се екскретират с урината. ▲ Биозопролол е *силен кардиоселективен β₁-блокатор с мембраностабилизиращо действие*. Той има 24-часов антихипертензивен и антистенокарден ефект. Отношението краен ефект/максимален ефект е > 80%. Не повлиява глюкозната хомеостаза и е добре поносим при АХ у болни със ЗД. Не променя липидния метаболизъм при дългосрочна терапия. Редуцира общата смъртност с 34% и внезапната – с 44%. Намалява броя на хоспитализациите по повод влошена застойна СН с 36%.

Показания: АХ и ИБС.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с биозопролол при възрастни започва с ДД 5 mg в 1 прием. При ПНВ началната ДД варира от 1,125 до 2,5 mg. При необходимост ДД постепенно се увеличава. ПД биозопролол за възрастни най-често е 10 mg/24 h, а МДД – 20 mg. При всички пациенти ДД биозопролол трябва да се адаптира индивидуално, като се вземе под внимание терапевтичният отговор и сърдечната честота (препоръчва се пулсът в покой да се поддържа в границите на 55–65/min). Таблетките трябва да се приемат сутрин. Те може да се поглъщат с малко течност по време на закуска. Лечението е продължително и не трябва да спира внезапно, особено при ИБС. ДД трябва да се намалява постепенно в продължение на 10–14 дни.

Взаимодействия: Комедикацията с верапамил и в по-малка степен с дилтиазем потенцира отрицателните кардиоинотропни ефекти (отслабване на миокардния контрактилитет и потискане на AV проводимостта). Клонидин увеличава риска от развитие на "rebound хипертензия", а също така той значимо потенцира брадикардния ефект на бета-блокери и склонността към развитие на AV блок. МАОИ засилват риска от проява на хипертензивни кризи. При едновременно приложение на бисопролол с дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, нифедипин, нитредипин и др.) съществува повишен риск от хипотензия, вкл. ортостатична. При комбиниране на бета-блокери с ААП от клас I (особено дигопирамид и хинидин), III (амиодарон) или IV (верапамил) се повишава рискът от потискане на AV проводимост. Бета-блокери засилват хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства и освен това могат да маскират симптомите на хипогликемията. Бета-блокери намаляват аритмогенния риск по време на въвеждане в наркоза и след това. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема бета-блокери. Ерготаминът потенцира периферните циркулаторни нарушения на бета-блокери. Мефлохин* повишава брадикардния ефект на бисопролола. Бисопрололът следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с компенсирана СН или с компенсирана бронхиална астма (в случая е необходимо да се провежда комедикация със селективни β_2 -адренормиметици, чиято ДД може да бъде повишена). Подобно на останалите бета-блокери, бисопрололът може да повиши чувствителността към различни алергени и да увеличи честотата и тежестта на алергичните реакции. На фона на бисопрололова терапия симптомите на тиреотоксикоза (тремор, тахикардия) могат да се маскират.

Нежелани реакции: С честота >10% – отпадналост, летаргия; от 1% до 10% – хипотензия, гръдни болки, СН, синдром на Рейно, AV блок, отоци, брадикардия, главоболие, безсъние, объркване, депресия, абнормни мечти, задръжка на урина, обриви, диария или констипация, диспепсия, гадене, флатуленция, безапетитие. **Противопоказания:** Остра СН, епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, кардиогенен шок, AV блок от II или III степен (без пейсмейкър), синдром на болния синусов възел, брадикардия под 60/min преди започване на терапията, хипотензия (сistolно налягане под 100 mm Hg), тежка бронхиална астма или тежка форма на ХОББ, късни стадии на ХОАБ и синдром на Рейно, метаболитна ацидоза, свръхчувствителност към бисопролол или някое от помощните вещества (магнезиев стеарат, кросповидон, целулоза, неорганичен фосфат, желязо, диметикон, макрогол 400, хипромелоза), деца (поради липса на данни).

BISOPROLOL & ACETYLSALICYLIC ACID (ATC код: C07AB57)

●Betapres® (Pfizer Pharmaceuticals Works Polpharma S.A.) – капсули, съдържащи 10 mg бисопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●Blokbis ASA* 5 mg/75 mg (Actavis Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи 5 mg бисопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●Blokbis ASA* 5 mg/100 mg (Actavis Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи 5 mg бисопролол и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●Blokbis ASA* 10 mg/75 mg (Actavis Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи 10 mg бисопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●Blokbis ASA* 10 mg/100 mg (Actavis Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи 10 mg бисопролол и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). При пациенти с ИБС или АХ се приема в ДД 1 таблетка на ден. При необходимост се комбинира с други лекарства.

CELIPROLOL* – INN (ATC код: C07AB08) – филм-таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Има от 30 до 74% р.о. бионаличност, СПП 20 до 30%, $t_{1/2}$ 6 до 8 h и уринна екскреция в непроменен вид 90%. Премахва плацентарната и ХЕБ. Екскрецията му с млякото е незначителна. ▲ Целипролол е кардиоселективен β_1 -блокер с ISA, насочена предимно по отношение на β_2 -рецепторите. Той понижава артериалното налягане при 60–80% от пациентите с АХ. Подобрява използването на кислород в миокарда. Освен това има известен бронходилатиращ ефект. Понижава плазмените нива на холестерола, триглицеридите и фибриногена.

Показания: АХ и ИБС при възрастни пациенти със забавен пулс.

Приложение: Лечението започва с ДД 200 mg (при ПНВ – със 100 mg). При тежки форми на АХ и стенокардия ДД варира от 200 до 400 mg. МДД целипролол за възрастни е 600 mg. Антихипертензивният ефект на целипролола се потенцира от салуретици.

Взаимодействия: Не се препоръчва комедикацията с МАО инхибитори поради риск от рязко повишаване на артериалното налягане до 14 дни след прилагане на МАО инхибитора. Като бета-блокер целипрололът може да маскира наличието на симптоми, свързани с хипогликемия (напр. тахикардията). Затова се изисква повишено внимание при комедикация с АДЛ.

Нежелани реакции: Отпадналост, хипотензия, брадикардия, халюцинации, депресия, тромбоцитопения, констипация, отслабване на либидото, ксеростомия, хипогликемия, забавено развитие на плода. При предозиране – брадикардия, СН, камерна екстрасистолия, гърчове, бронхоспазм, хипотензия, тахикардия. Безопасността от използване на целипролола при бременност и кърмене не е достатъчно изяснена. **Противопоказания:** Декомпенсирана СН, кардиогенен шок, AV блок от II или III степен, брадикардия под 50/min, ИЗЗД, миастения, депресия, нарушения в съня.

LANDIOLOL – INN (ATC код: C07AB14)

●Rapiblock® (AOP Orphan Pharmaceuticals AG) – прах 300 и 600 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони; концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/2 ml в ампули (оп. по 1 бр.). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▼ Има ниска степен на СПП (10%) и кратък елиминационен $t_{1/2}$ (3,2 min) при i.v приложение. ▲ Ландиололът е селективен бета-1-блокер с изразена антитахикардична активност. Той блокира 255 пъти по-силно бета-1-рецепторите в сравнение с бета-2.

Показания: (1) Надкамерна тахикардия и за бързо овладяване на камерната честота при предсърдно мъждене или трептене в периперативния или постоперативния период, респ. при други обстоятелства, изискващи краткосрочен контрол на камерната честота с кратко действащо ААП. (2) Некомпенсирана синусова тахикардия (по преценка на кардиолога).

Приложение: Препаратът се използва само в контролируема среда, дозиран строго индивидуално. Започва се с i.v. инфузия в доза 100 mcg/kg/min, последвана от продължителна инфузия със скорост от 10 до 40 mcg/kg/min. Ако не се изисква бързо постигане на брадикардичен ефект (респ. в рамките на 2 до 4 min), инфузията трябва да продължи от 10 до 20 min със скорост 40 mcg/kg/min до постигане на желания терапевтичен отговор. Ако такъв отговор не бъде постигнат и състоянието на пациента позволява, ПД може да се повиши до 80 mcg/kg/min.

Взаимодействия: В случай на комедикация с дихидропиридинови калциеви антагонисти се увеличава хипотоничния риск. НСПВЛ могат да понижат хипотензивните ефекти на бета-блокери.

Нежелани реакции: Чести – брадикардия, хипотония; редки – хипонатриемия, камерна тахикардия, сърдечен арест, AV блок, камерни екстрасистолы, шок, горещи вълни, респираторен дистрес, бронхоспазм, диспнея, белодробен оток, хипербилрубинемия, УЧФ, еритем, БН, промени в QRS комплекса, пирексия, хиперхолестеролемия, *болка в мястото на инжектиране с усещане за натиск*, пневмония, медиастит, гадене, повръщане, мускулни спазми.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, брадикардия < 50 уд/мин, синдром на болния синусов възел, тежки AV проводни нарушения (без пейсмейкър), втора или трета степен AV блок, хронични ритмични нарушения, кардиогенен шок, тежка хипотония, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, БАХ, нелекуван феохромоцитом, остър астматичен пристъп, неконтролирана метаболитна ацидоза, кърмене.

METOPROLOL – INN (ATC код: C07AB02)

● **Betaloc ZOK®** (AstraZeneca AB) – таблетки по 50 и 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 бр.).
● **Betabockade®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки с удължено освобождаване по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Corvitol® 50** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Bloxazoc®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи метопролол съответно по 23.75, 47.50, 90 и 190 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Corvitol® 100** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ● **Egilok®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 60 бр.). ● **Egilok R®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Emzok®** (IVAX Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Mecorlong®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg с удължено освобождаване (оп. 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Metocor®** (Адифарм ЕАД) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.); инжекционен разтвор 5 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Metoprolol Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol Meda®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 50 mg (оп. по 15, 20, 30 и 40 бр.). ● **Metoprolol Polpharma®** (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки с удължено освобождаване по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 50 и 100 mg и таблетки с удължено освобождаване 200 mg (оп. по 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Metoprolol tartarate Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol tartarate Intas®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metostad®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки с удължено освобождаване по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Metracim®** (Acino AG) – таблетки с удължено освобождаване по 23.75, 47.7590 и 190 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Promerol®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор, съдържащ метопролол тартрат 5 mg/5 ml в стъклена ампула (оп. по 10 и 50 бр.); филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Succiprol®** (Тева Фармасютикс Бългрия ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи по 47,5 и 95 mg метопролол сукцинат (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▼ Метопролол има орална бионаличност 40–50% (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), СПП 8% и $t_{1/2}$ 3–4 h. С Betaloc ZOK и другите *ретардни форми метопролол* имат $t_{1/2\alpha}$ около 18–20 h. С тях се поддържат непрекъсната резорбция, равномерни плазмени концентрации и се осигурява β_1 -блокада в продължение на 24 h за разлика от конвенционалните таблетни форми. Освен това намалява потенциалния риск от свързаните с пиковите концентрации НЛР като брадикардия и умора. ▲ Метопрололът е *кардиоселективен β_1 -блокатор*, чиито ефекти (антихипертензивен, антиаритмичен и антистенокарден) при обикновените таблетки продължават от 8–12 h и са най-силни 2–3 h след орално приложение. При ретардните форми ефектите продължават 24 h. Лечението с метопролол може да причини първоначално незначително повишаване на периферното съдово съпротивление, което бързо се нормализира. Метопрололът намалява честотата, продължителността и силата на болезнените и скритите исхемични пристъпи у пациенти със стенокардия и повишава тяхната работоспособност. Той има регулиращ ефект върху сърдечния ритъм при SV тахикардия или атриални фибрилации дори при наличие на вентрикуларни екстрасистолы. Антиаритмичната му активност се дължи предимно на потискане на автоматизма на пейсмейкърните клетки в синусовия възел и удължаване на AV проводимост. Метопролол намалява леталитета при ОМИ или съмнения за инфаркт. Това вероятно се дължи на намаляване на броя на острите вентрикуларни аритмии, а също и ограничаване размера на инфаркта. Освен това препаратът намалява случаите на нефатални повторни инфаркти на миокарда. Той обаче може да повиши плазмените нива на триглицеридите. В някои случаи се наблюдава известно понижаване на HDL-фракцията, но в по-малка степен в сравнение с неселективните β_1 -блокери. Когато е наложително, метопрололът може да се прилага на пациенти с ХОББ в комбинация с β_1 -агонисти.

Показания: АХ (вкл. при бременни), синусова тахикардия, пароксизмална надкамерна тахикардия, angina pectoris; компенсирани ХСН; функционални сърдечни смущения със сърцебиене; хипертиреозидизъм (като адювантно лечение); мигрена в междупристъпния период.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① За профилактика на ангина при усилие терапията с конвенционалните таблетки метопролол започва с 50–100 mg орално 2 пъти на ден. ② За лечение на АХ или сърдечни ритъмни нарушения той се предписва в ДД 100–200 mg, разделена най-често на 2 приема. МДД метопролол за възрастни орално по FDA е 450 mg. ③ На деца метопролол се назначава орално в ДД от 1 до 5 mg/kg т.м., разделена на 2 приема. Промени в дозировките на препарата в посочения обсег на ДД са се правят през интервали от 3–4 дни. ④ Лекарствените форми с удължено освобождаване се приемат обикновено 1 път на ден, сутрин със закуска (но дори и с тях по-добри ефекти се получават при разделяне на ДД в два приема). Таблетките или техните половинки не трябва да се дъвчат или стриват. Те трябва да се поглъщат с течности. При възрастни пациенти с лека или средно тежка АХ се започва с ДД 50 mg. При необходимост ДД може да се увеличи постепенно до 200 mg и/или метопролол да се комбинира с други АХЛ. При стенокардия, а също при SV тахикардия ДД обикновено варира от 100 до 200 mg. Тя може да се увеличи при тежки случаи. При хиперкинетичен СС синдром ДД е най-често 100 mg. ⑤ За профилактика на мигрена при възрастни ретардните форми се приемат орално в ДД 100–200 mg в 1 прием. ⑥ При възрастни пациенти с тахикардии се започва с 5 mg/5 ml i.v. метопролол при скорост на въвеждане 1 до 2 ml/min. Тази доза може да се повтаря през 5-минутни интервали до постигане на терапевтичен ефект. В повечето случаи за това е достатъчна кумулативна доза от 10 до 15 mg. Поради значителния хипотензивен риск венозното приложение на метопролол при болни със систолично налягане под 100 mm Hg трябва да се прави внимателно. ⑦ При ОМИ пациентите трябва да бъдат третирани до 12-ия час от появата на болката. Лечението започва с 5 mg метопролол/2 ml до достигане на обща доза 15 mg или според сърдечната честота и артериалното налягане. Второ и трето инжектиране се отменят, ако се достигне артериално налягане под 100 mm Hg. ⑧ При въвеждане в обща анестезия с 2 до 4 mg i.v. метопролол обикновено се предотвратяват ритъмните нарушения. Същата доза може да се приложи обаче и при поява на такива нарушения. Може да се инжектира и трета доза от 2 mg до достигане на кумулативна доза 10 mg.

Взаимодействия: Пациенти, на които се прилагат едновременно с метопролол други бета-блокери (напр. под форма на колир) или MAO инхибитори, трябва да бъдат под наблюдение. В случай на комбинирана терапия с клонидин, ако се налага спиране на последния, метопрололът трябва да се спре няколко дни преди него. Бета-блокерите могат да засилят отрицателните ино-и дромотропни ефекти на хинидин и верапамил. На фона на бета-блокада инхалационните анестетици засилват кардиотоксичността си. Плазмените концентрации на метопролол се понижават от рифампицин и може да се повишат от циметидин*. Комедикацията с НСПВЛ може да намали антихипотензивния ефект на бета-блокерите. Може да се наложи промяна в ДД на СУП при пациенти, приемащи бета-блокери. Метопрололът намалява лидокаиновия клирънс. Обикновено при лечение на болни с АХ, съпроводена и от бронхиална астма, трябва да се назначава съпътстващо лечение с β_2 -агонист в орална или инхалаторна форма. Лечението с метопролола трябва да се спира постепенно в продължение на 8–10 дни. По време на намаляване на ДД пациенти с ИБС трябва да се наблюдават внимателно. Поради липса на опит метопролол не се препоръчва при болни с инфаркт на миокарда с пулс <60/min, AV блок от II степен, систолично артериално налягане <100 mm Hg и/или при остър колапс.

Нежелани реакции: От страна на ЦНС – отпадналост, замаяване, главоболие, по рядко – парестезия, мускулни крампи, депресия, понижено внимание, сънливост (по-рядко – безсъние), кошмари, конюнктивит, шум в ушите; CCC – брадикардия, смущения при движение, сърдечна декомпенсация, сърцебиене, сърдечна аритмия, болест на Рейно, отоци, много рядко – нарушение на сърдечната проводимост или гангрена при пациенти с остри периферни циркулаторни смущения; СЧТ – гадене и повръщане, епигастралгия, диария/запек; кожа – обриви, повишена чувствителност на светлина, изпотяване, косопад; дихателна система – диспнея при усилие, рядко бронхоспазм, ринит; метаболизъм – в изолирани случаи напълняване; кръв – рядко тромбоцитопения. При лечение с депо-форми на метопролола опасността от повлияване на въглехидратния метаболизъм или маскиране на хипогликемия е по-малка в сравнение с конвенционални таблетки. При предозиране първите признаци на предозиране се наблюдават 20–120 min след приемане на метопролола. Те се изразяват в остра хипотензия, синусова брадикардия, AV блок, синкоп, кардиогенен шок, спиране на сърцето, бронхоспазм, загуба на съзнание, кома, повръщане, цианоза. Едновременното приемане на метопролол с алкохол, клонидин или други АХЛ и барбитурати може да засили симптомите на остра интоксикация. Лечение на остро отравяне с метопролол изисква предизвикване на повръщане и стомашна промивка. При наличие на остра хипотензия и брадикардия на пациента се прилага венозно кардиоселективен β_1 -агонист (напр. добутамин или допамин) и атропин. Може да се постави също глюкагон. За овладяване на бронхоспазма може да се въведе венозно β_2 -адреномиметик. Необходимите дози на антидотите са много по-високи от препоръчаните терапевтични дози. **Противопоказания:** AV блок от II или III степен, синкоп, клинично значима синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, кардиогенен шок, остри циркулаторни смущения на периферните артерии, тежка форма на бронхиална астма, комедикация с амидарон, свръхчувствителност към метопролол.

NEBIVOLOL – INN (АТС код: C07AB12)

●Bivolt® (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ●Bravylol® ("Чайкафарма" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ●Cardiostad® (Stada Arzneimittel AG) – таблетки 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●Dublock® (Алапис България ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●Nebacop® (Medico Uno Worldwide Ltd) – таблетки 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●Nebicard® (Софарма АД) – таблетки 5 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ●Nebicor® ("Адифарм" ЕАД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●Nebilet® (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 100 бр.). ●Nebivolol Actavis® („Актавис“ ЕАД) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ●Nebivolol Sandoz® (Sandoz d.d.) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●Nebivolol Teva® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ●Nebizita® (Ейсфарма ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ●Nevalen® ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Невиволол има бърза резорбция в СЧТ, която не се влияе съществено от храната. Част от приложената доза в черния дроб претърпява ароматно хидроксилване до няколко фармакологично активни метаболита. Реакцията се осъществява под влияние на

ензима CYP2D6, който показва генетичен полиморфизъм. Съществуват бързи и бавни метаболизатори на препарата, срещани в съотношение 10:1. Засега няма клинични данни за съществени разлики в хемодинамичните ефекти на небиволол при двата вида метаболизатори, но може да се предполага необходимост от корекция на дозировката му при бавните метаболизатори. Небивололът има $t_{1/2}$ 10 h и уринна екскреция в непроменен вид 0,5%. Установени са повишени плазмени концентрации на препарата и неговите хидроксилирани метаболити у пациенти с АХ с умерено или тежко УБФ. ▲ Небиволол представлява *рацемична смес* от L- и D-енантиомери. Той се отличава с *много висока β_1 -блокираща активност* (и наличие на *съдоразширяващ ефект, дължащ се на освобождаване на NO от ендотела на артериите и вените*). NO разширява съдовете. Небиволол намалява сърдечната честота, пред- и следнатоварването на сърцето. Понижава диастоличното и систоличното артериалното налягане при всички възрасти. Антихипертензивният му ефект от 5 mg продължава 24 h и следва денонощния биологичен ритъм на артериалното налягане. Отношението краен ефект/максимален ефект е > 90%. Не повлиява глюкозната хомеостаза и е добре поносим при АХ у болни със ЗД. Не променя липидния профил. Потиска тромбоцитната агрегация. Притежава значително по-нисък в сравнение с други бета-блокери бронхоспастичен риск. Има съобщения за известна афродизиачна активност на препарата.

Показания: Есенциална АХ; стабилна лека до умерена ХСН, вкл. при ПНВ.

Приложение: (1) За лечение на АХ небиволол се приема в ДД 5 mg орално в 1 прием, обикновено сутрин. Терапевтичният ефект се проявява най-често след 7 до 14 дни. Като монотерапия препаратът е ефективен при 70% от случаите. При необходимост той може да се комбинира със салидиуретици, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти. Допълнителен антихипертензивен ефект е отчетен при комбиниране на небиволол 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5 до 25 mg дневно. При пациенти с БН, а също при ПНВ началната ДД обикновено е 2,5 mg. При необходимост тя може да се повиши до 5 mg. (2) Лечението на стабилна ХСН започва с 2,5 mg небиволол на ден и с постепенно увеличаване на ДД с 1,25–2,5 mg през интервали от 7 до 14 дни до постигане на индивидуална ПД. МДД небиволол за възрастни е 10 mg. Преди започване на терапията с небиволол, а също след всяко повишаване на ДД, трябва да се провежда внимателен медицински контрол на хемодинамичните показатели в продължение поне на 2 h, за да се гарантира стабилно клинично състояние (особено относно артериално налягане, сърдечна фреквенция, проводни нарушения, симптоми на влошена СН).

Взаимодействия: Хипотензивният ефект на небиволол се засилва при комедикация с други АХЛ, алпростадил, алдеслевин, амифостин*, общи анестетици, фенотиазини, анксиолитици, хипнотици, МАО инхибитори, органични и неорганични нитрати, леводопа, баклофен, алкохол. Хипотензивният му ефект значително отслабва при едновременно приложение с НСПВЛ, ГКС, естрогени. Отрицателният му инотропен ефект може да се засили при комедикация с верапамил, нифедипин, дилтиазем, ААЛ от клас I–IV. Брадикардният ефект на небиволол се потенцира при комедикация с ААЛ (клас I–IV), СГ или мефлохин*. Развитие на AV блок може да се очаква при комедикация с амиодарон, дилтиазем, верапамил (наблюдавана е асистолия), СГ. Риск от развитие на камерна аритмия съществува при комедикация с тропisetron* или пилокарпин.

Нежелани реакции (с честота 1–10%): Главоболие, зрителни нарушения, световъртеж, замаяност, отпадналост, смущения в съня, парестезии, констипация/диария, гадене; по-рядко – отоци, диспнея, депресия. При пациенти със ЗД небивололът може да маскира тремора, характеризиращ развитието на евентуална хипогликемия. При пациенти с тиреотоксикоза той може да прикрие тахикардията. Небивололът следва да се прилага с повишено внимание при пациенти над 75 г. (поради липсата на достатъчно клиничен опит). Ако е наложително прекратяване на лечението с бета-блокери, това трябва да стане постепенно в продължение на 10–14 дни. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към небиволол, УЧФ (поради недостатъчно клинични данни), неконтролирана СН, синдром на болния синусов възел, смущения в проводимостта (SA блок, AV-блок от II или III степен), бронхоспазм, бронхиална астма, нелекуван феохромоцитом, сърдечна честота под 50/min преди започване на лечението, артериална хипотония, тежки нарушения в кръвооросването на крайниците, бременност, кърмене, деца.

C07AG Алфа- и бета-блокери

CARVEDILOL – INN (АТС код: C07AG02)

● **Avernal**® (Medochemie Ltd) – таблетки по 6.25 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvecare**® („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 6.25 и 25 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Carvedil**® (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28, 50 и 100 бр.). ● **Carvediamma**® (Woerwag Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Carvedilol Grindeks*** (AS Grindeks) – филмирани таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 14 и 28 и 50 бр.). ● **Carvedilol Medica**® (Медика АД) – таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvedilol Ratiopharm**® (Alfred Tiefenbacher; Ratiopharm GmbH) – филмирани таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Carveheal**® (Алапис България ЕООД) – таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvilex**® („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10 и 30.). ● **Carvetrend**® (Pliva Hrvatska d.o.o.) – таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coryol**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Dilatrend**® (Рош България ЕООД) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28 бр.). ● **Talliton**® (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Карведилол има орална бионаличност 25%, СПП 95% и $t_{1/2}$ 2,2 h. Елиминира се предимно с жлъчката. ▲ Представлява неселективен блокери на бета- и алфа-рецепторите с антиоксидантен, вазодилатиращ и кардиопротективен ефект. Той намалява сърдечния дебит и периферната съдова резистентност, вкл. тази на бъбреците. Понижава плазмената ренинова активност и повишава нивата на ANP.

Показания: АХ, ХСН и хронична стабилна angina pectoris. Карведилол намалява общата смъртност с 25–67% при пациенти със застойна СН. Подобрява прогнозата при исхемична и неисхемична кардиомиопатия. Терапевтичната му ефективност е много по-голяма от тази на лабеталола.

Рискова категория за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Препоръчва се *лечението на конгестивната СН* с карведилол да започне с доза 3,125 mg p.o. два пъти дневно в продължение на 2 седмици. При необходимост (и добра поносимост) ЕД трябва да се повишава през интервали не по-кратки от 2 седмици съответно на 6.25 mg, 12.5 mg и 25 mg два пъти на ден. Максималната препоръчвана доза карведилол за всички пациенти с т.м. <85 kg с ХСН е 25 mg два пъти дневно, а при т.м. >85 kg – 50 mg два пъти на ден. (2) За лечение на АХ карведилол се прилага най-често един път на ден. Препоръчва се през първите два дни да се приема в доза по 12,5 mg на ден. При необходимост и добра поносимост дозировките трябва да се повишават през интервали не по-кратки от 2 седмици съответно на 25 и 50 mg. МДД карведилол в този случай е 50 mg. По-високите ДД карведилол могат да се разделят на две еднократни дози. (3) При *стенокардия* терапията започва с 12.5 mg карведилол два пъти дневно. При необходимост и добра поносимост тази доза трябва да се повишава през интервал не по-кратък от 2 седмици на 25 mg два пъти на ден. По време на повишаване на ДД при болни със систолно налягане под 100 mm Hg е възможно да настъпи влошаване на бъбречната и/или СС функция, което изисква тяхното мониториране. При пациенти с БН се използват по-ниски ДД карведилол само ако артериалното налягане е <100 mm Hg. При ПНВ обикновено се използват дозировките за възрастни.

Нежелани реакции: Световъртеж, главоболие, депресия; ортостатична хипотония; периферни съдови спазми и бронхоспазм (поради β₂-блокада); отпадналост. **Противопоказания:** ОМИ, декомпенсирана СН клас IV по скалата на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA), изискваща кардиоинотропна терапия; брадикардия под 50/min, AV блок от II и III степен, синдром на болния синусов възел, тежка хипотензия (систолично налягане под 85 mm Hg), кардиогенен шок, бронхиална астма, ХОББ, метаболитна ацидоза, изразена ЧН; деца до 18 г. (поради липса на достатъчно клинични данни).

C07B Бета-блокери и тиазидни диуретици

☞ **Комбинирани АХЛ се приемат орално, обикновено по 1 таблетка сутрин.** Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбинирани АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарството в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очакваният ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C07BB Селективни бета-блокери и тиазидни диуретици

BISOPROLOL & HYDROCHLORITHIAZIDE (АТС код: C07BB07)

● **Bibloc H®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 20, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg** (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoplus AL 10 mg/12,5 mg** (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC® 2.5 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 2,5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC® 5 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC® 10 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC® 5 mg/12,5 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC® 10 mg/25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Lodoz® 2,5 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 2,5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Lodoz® 5 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Lodoz® 10 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.).

NEBIVOLOL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C07BB12)

● **Cardiostad Plus® 5 mg/12.5 mg** (ЕС ПИ ЕМ) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30 и 98 бр.). ● **Nebilet Plus® 5 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Nebilet Plus® 5 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Nebivolol/Hydrochlorothiazide® 5 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30 и 50 бр.). ● **Nevotens Plus® 5 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

C07F Бета-блокери и други АХЛ

C07FB Селективни бета-блокери и други АХЛ

BISOPROLOL & AMLODIPINE (ATC код: C07FB07)

● **Alotendin® 5 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 5 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 10 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Concor AM® 5 mg/5 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 10 mg/5 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 5 mg/10 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 10 mg/10 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Sobycomby® 5 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 5 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 5 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 10 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 10 mg бисопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.).

C07FX Бета-блокери и други АХЛ

CARVEDILOL & IVABRADINE – INN (ATC код: C07FX06)

● **Carivalan® 6,25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 6,25 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 6,25 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 6,25 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 12,5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 12,5 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 12,5 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 12,5 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 25 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 75 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 25 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.).

METOPROLOL & IVABRADINE – INN (ATC код: C07FX05)

● **Implicor® 25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 25 mg метопролол тартарат и 5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 50 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 50 mg метопролол тартарат и 5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 25 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 25 mg метопролол тартарат и 7,5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 50 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 50 mg метопролол тартарат и 7,5 mg ивабрадин. ▲ Ивабрадин селективно инхибира сърдечния ритмоопределящ If ток на ниво синусов възел, а метопролол е кардиоселективен бета-1-блокатор.

Показания: Хронична стабилна стенокардия при възрастни с нормален синусов ритъм, които са били контролирани успешно с комбинацията от метопролол и ивабрадин, приемани в същата дозировка.

Приложение: Импликор се приема орално по време на хране в доза 1 таблетка два пъти на ден. Импликор може да се прилага на пациенти, които вече са контролирани с постоянни дози метопролол и ивабрадин, приемани като отделни препарати. Следва да се отчита фактът, че експозицията на метопролол се увеличава при приемането с храна. Не е необходима корекция на ДД при болни с КК до 15 ml/min и при леко УЧФ.

Нежелани реакции: AV блок от първа степен, камерни екстрасистолы, сърцебиене, надкърмни екстрасистолы, предсърдно мъждене, AV блок от втора или трета степен, СН, аритмии, неконтролирано АН, хипотония (вкл. ортостатична), студени крайници, claudicatio intermittans, диспнея, бронхоспазм, ринит, гадне, констипация, коремни болки, повръщане, ксеростомия, дисгеузия, ретроперитонеална фиброза, обрив, еритем, дистрофична кожа, уртикария, хиперхидроза, алопеция, псориазиформен обрив, артралгия, мускулна слабост (вкл. крампи), астеня, повишаване на т.м., хиперкреатинемия, елевация на серумните трансамини, сексуална дисфункция, фосфени (преходно повишаване на яркостта в ограничена зона от зрителното поле), много рядко – болест на Peyronie. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към метопролол и ивабрадин. симптоматична брадикардия, кардиогенен шок, синдром на болния синусов възел, AV блок от 2^{ра} и 3^{та} степен, ОМИ, систолична хипотония (< 100 mm Hg), тежка сърдечна недостатъчност, комедикация с бета-рецепторни агонисти, зависимост от пейсмейкър, нестабилна стенокардия, феохромоцитом, тежко УЧФ, метаболитна ацидоза, ко-медикация със силни инхибитори на CYP3A4 (кларитромицин, йозамицин, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, ритонавир), комедикация с верапамил или дилтиазем, бременност, кърмене, шофиране.

C08 КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ

- **Дихидропиридины:** Amlodipine, Felodipine, Isradipine*, Lacidipine, Lercanidipine, Nifedipine, Nisoldipine, Nitrendipine
- **Бензотиазепини:** Diltiazem
- **Фенилалкиламини:** Verapamil
- **Церебрални вазодилатори:** Cinnarizine, Flunarizine, Nimodipine

➤ Калциевите антагонисти *блокират инфлукса на калциеви йони през бавните L-тип ПЗКК* в гладкомускулните клетки на съдовите стени и миокарда. Намаляват свързващите места на калмодулина за Ca^{2+} . Разширяват коронарните и периферните артерии и *намаляват следнатоварването* на сърцето. Главните им **фармакологични ефекти** са антистенокарден и антихипертензивен, но препаратите верапамил и дилтиазем имат и антиаритмичен ефект. Калциевите антагонисти потискат тромбоцитната агрегация и притежават известна антимигренозна активност.

➤ Верапамил и в по-малка степен дилтиазем *понижават барорефлекторната чувствителност и имат кардиодепресивен ефект*, манифестиращ се с брадикардия, забавяне на провеждането и отслабване на миокардния контрактилитет. Поради това те не трябва да се комбинират с бета-блокери.

➤ Калциевите антагонисти от групата на дихидропиридините (особено първоначално въведените в клиничната практика като нифедипин и никардипин) повишават барорецепторната чувствителност и могат да предизвикват нежелан тахикарден ефект. По-новите дихидропиридинови (амлодипин, лекарнидипин, фелодипин и др.) в терапевтични дози не повлияват значимо барорефлекторната чувствителност и не повлияват съществено сърдечната честота.

➤ Основните проблеми при терапия с калциеви антагонисти са свързани с *артериалната вазодилатация*. Те се проявяват с *главоболие*, зачервяване на лицето, замаяност, резистентни на диуретична терапия *отоци на глезените* (повлияващи се от АСЕ инхибитори) и *хеморагичен гингивит*. При предозиране на верапамил и дилтиазем може да се наблюдават брадикардия и АВ блок. Почти всички калциеви антагонисти предизвикват *констипация*, но най-честа и силно проявена е тя при верапамил. У ПНВ със заседнал начин на живот констипацията е сериозен проблем и ако не бъде овладяна, тя може да стане причина за спиране на лечението, което трябва да се извършва *постепенно* поради риск от развитие на *синдрома на отнемане*.

C08C Селективни калциеви антагонисти, повлияващи предимно съдовете

C08CA Дихидропиридинови калциеви антагонисти

AMLODIPINE – INN (АТC код: C08CA01)

● **Accel**[®] (Medochemie Ltd.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Agen**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Alneta**[®] (UAB VVB) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Amlodicon**[®] (Фармаконс АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Amlodigamma**[®] (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Amlodipin Alkaloid**[®] (Алкалоид АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Amlodipine Medica**[®] (Медика АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Amlodipine Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlopin**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlogem**[®] (Generics UK Ltd.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Amloterone**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Amlovask**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Dinal**[®] (Алапис България ЕООД) – капсули по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14 и 30 бр.). ● **Neodipin Bes-T** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Nordipin**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Normodipin**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Norvasc**[®] (Pfizer Europe EEIG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Tenox**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Vasodipin**^{*} (Софарма АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 55–91%, $t_{1/2}$ 31–47 h (увеличаващ се с възрастта) и СПП 92–94%. ▲ Амлодипинът е дихидропиридинов калциев антагонист с антиангинозна и антихипертензивна активност. Ефектите му са продължителни и добре изразени. Те се дължат на *блокиране на ПЗКК*. Подобно на фелодипина той повишава сърдечната честота в значително по-слаба степен в сравнение с нифедипин или други дихидропиридинови.

Показания: Стабилна ангина (особено в комбинация с бета-блокери); АХ (самостоятелно или в комбинация с АСЕ инхибитори, диуретици, бета-блокери).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната орална ДД амлодипин е 5 mg в 1 прием, а МДД – 10 mg. Не се налага промяна в ДД амлодипин при УБФ, както и при ПНВ.

Нежелани реакции: Главоболие, оток на глезените, тахикардия, феномен на отнемане (изискващ постепенно намаляване на ДД). **Противопоказания:** Свръхчувствителност или непоносимост към амлодипин, дихидропиридинови или някое от помощните вещества (напр. лактоза), тежка хипотензия, шок, СН след ОМИ (по време на първите 28 дни), високостепенна аортна стеноза, нестабилна стенокардия.

FELODIPINE – INN (АТC код: C08CA02)

● **Auronal**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Felicipin**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Felodipine Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **FeloHexal**[®] (Hexal AG) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Plendil**[®] (AstraZeneca AB) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5 и 5 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Presid**[®] (Teva Czech Industries s.r.o.) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Фелодипин има 100% чревна резорбция, СПП >99%, чернодробен метаболизъм >99% и $t_{1/2}$ 11–16 h. ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на *блокиране на ПЗКК*. Проявява се след 2–5 h и продължава 24 h. Фелодипинът е дихидропиридинов калциев антагонист, който подобно на амлодипина в по-слаба степен повлиява сърдечната честота.

Показания: АХ (като монотерапия или в комбинация с АСЕ инхибитори, диуретици, бета-блокери); конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (карабамазепин, фенитоин, барбитурати) намаляват плазмените нива на фелодипин, а ензимните инхибитори (циметидин*, кларитромицин, сок от грейпфрут) ги повишават.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 5 mg p.o. в 1 прием. При необходимост в продължение на 2 седмици ДД може да бъде повишена до 10 mg. При ПНВ се използват по-ниски ДД – 2,5 mg.

Нежелани реакции: Периферни отоци (в 22% от случаите), главоболие (в 18%), замаяност, безсъние/сомнолентност, обриви, отпадналост, констипация/диария, ринит, епистаксис, кашлица, инфекции на ГДП, хипотензия, аритмия, тахикардия, синкоп, АВ блок, стенокардни пристъпи, миокарден инфаркт, микционни смущения, замъглено зрение, анемия, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими.

LACIDIPINE – INN (ATC код: C08CA09)

●**Lacipil®** (Glaxo Group Ltd) – филмирани таблетки 4 mg (оп. по по 7 и 28 бр.). ▲ Представява блокер на калциевите канали със силен и продължителен *антихипертензивен ефект*.

Приложение: За лечение на АХ се предписва в доза по 4 mg сутрин по време или след хранене. След 3–4 седмици ДД може да се повиши до 6 mg. При ПНВ и болни с УЧФ, се назначава по 2 mg/24 h. При комедикация с бета-блокери и с диуретици антихипертензивният ефект на лацидипин се засилва.

Нежелани реакции: Главоболие, еритем, оток, обърканост, палпитации, гадене, полиурия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене.

LERCANIDIPINE – INN (ATC код: C08CA13)

●**Areta®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Caniler®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Kapidin®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 100 бр.). ●**Lecalpin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 100 бр.). ●**Renovia®** (Berline-Chemie AG Menarini Group) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ●**TevaLer®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Плазменният полуживот на лерканидипин е около 9 h. Терапевтичният му ефект продължава 24 h. ▲ Принадлежи към калциевите антагонисти от *нифедипинов тип*.

Показания: Лека до умерена АХ.

Приложение: Започва се с ДД 10 mg в 1 прием поне 15 min преди хранене. МДД 20 mg. Бионаличността на лерканидипин се повишава 4 пъти, ако се приема до 2 h след консумация на богата на мазнини храна. По тази причина лекарството трябва да се приема поне 15 min преди хранене.

Нежелани реакции: Зачервяване, периферни отоци, палпитации, тахикардия, сънливост, главоболие, астения, СЧ дискомфорт, хипотензия, миалгия, полиурия, кожни обриви. **Противопоказания:** Аортна стеноза, нестабилна ангина, некомпенсирана СН, 30 дни след ОМИ, бременност, лактация.

NIFEDIPINE – INN (ATC код: C08CA05)

●**Adalat Eins®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 30 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ●**Cordaflex®** (Egis Pharmaceuticals Ltd) – филмирани таблетки 10 mg (оп. 100 бр.); филмирани таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. 60 бр.). ●**Corinfar 10 retard®** (Arzneimittel Dresden GmbH) – ретард-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Corinfar 20 retard®** (Arzneimittel Dresden GmbH) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Korincare®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Nifedipin Actavis®** ("Активис" ЕАД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ Оралната бионаличност на обикновените таблетки нифедипин е 45–70%, а на ретардните – 65–85%. СПП е високо (92–98%), а $t_{1/2}$ варира от 2 до 5 h, като при чернодробна цироза се удължава до 7 h. ▲ Нифедипин е дихидропиридинов блокер на ПЗКК. Той понижава периферното съдово съпротивление (антихипертензивен ефект), а също разширява коронариите. Съдоразширяващият му ефект е 12 пъти по-силен от този на верапамил. Антихипертензивният ефект се проявява след около 60 min при p.o. приемане и 1–5 min – след сублингвално. Нифедипинът отстранява стенокардните пристъпи в около 60% от случаите при пациенти с вариантна (спастична) ангина, но значителното понижаване на артериалното налягане предизвиква барорецепторно активиране и тахикардия, увеличава кислородните нужди на миокарда и може да влоши протичането на съществуваща *angina pectoris*.

Показания: АХ без данни за придружаваща ИБС; ангина на Prinzmetal (спастична ангина), хипертонични кризи (sublingual).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При орално приемане ефектът на обикновените таблетки нифедипин се проявява след 1 до 2 h и продължава около 8 h. Орално нифедипин се предписва в доза 10 до 20 mg/8 h. При необходимост ДД постепенно се повишава. МДД за възрастни е 90 mg. Таблетки с удължено освобождаване се приемат в доза 1 таблетка/12 h. При хипертонични кризи 1 таблетка нифедипин от 10 mg може да се съдвчат бавно и да се резорбира предимно сублингвално за 3–4 min, след което се поглъща.

Предупреждения: Значителното понижаване на артериалното налягане, предизвикано от нифедипина, в случаите, при които няма вариантна ангина, води до барорецепторно активиране и тахикардия, увеличава кислородните нужди на миокарда и може да влоши миокардната исхемия.

Нежелани реакции: Чувство на тежест в главата, затопляне на кожата, отпадналост ($\geq 12\%$), световъртеж (от 4 до 27% от случаите), главоболие (10–23%), промени в настроението, сомнолентност, рефлексорна тахикардия, палпитации,

хипотензия (<5%), миокардна исхемия, оток на глезените (10–30%), диспнея (<8%), назална конгестия, кашлица (6%), задух, гадене (3–11%), *запек* (3%), абдоминален дискомфорт, флатуленция, понякога диария, обриви, мускулни крампи, артрит, *хипертрофичен гингивит*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нифедипин. За разлика от верапамилите калциевите антагонисти и дилтиазем нифедипинът не е противопоказан при AV блок.

NIMODIPINE – INN (ATC код: C08CA06)

● **Dilceren pro infusione**[®] (Zentiva k.s.) – разтвор 10 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ● **Nimotop S**[®] (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки 30 mg (оп. 100 бр.); инфузионен разтвор 10 mg/50 ml (оп. 5 бр.). ▼ Нимодипин има ниска (8–10%) орална бионаличност (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), СПП 98% и $t_{1/2}$ 1–2 h. ▲ Нимодипинът разширява предимно съдовете на мозъка и подобрява неговото кръвооросване.

Показания: Мозъчно-съдови спазми; ИМИ.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Обикновено терапията започва в първите 96 h след ИМИ, като нимодипин се приема орално в доза 60 mg/6 h в продължение на 21 дни. Под форма на i.v. инфузия той се въвежда в доза 10 mg със скорост 1 mg/h. Нимодипин потенцира действието на АХЛ.

Нежелани реакции: Главоболие, зачервяване на лицето, СЧ нарушения, преходно повишаване плазмените нива на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Комедикация с калциевите антагонисти, мозъчен оток.

NITRENDIPINE – INN (ATC код: C08CA08)

● **Lusopress**[®] (Istituto Luso Farmaco D'Italia) – таблетки 20 mg (оп. 28 бр.). ● **Nitrendipin Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ● **Ravena**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▼ Поради силно изразеното първопасажно чернодробно метаболизиране има ниска орална бионаличност (20–30%). Неговият $t_{1/2}$ е 8–23 h, а СПП е 97–99%. ▲ Нитредипин е калциев антагонист от нифедипинов (дихидропиридинов) клас с добре изразен антихипертензивен ефект, дължащ се на блокиране на ПЗКК от L-тип.

Показания: АХ без данни за придружаваща ИБС; ангина на Prinzmetal, хипертонични кризи.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Приема се орално в доза 20 mg 2 пъти на ден.

Взаимодействия: Нитредипин повишава плазмените нива на дигоксин.

Нежелани реакции: Главоболие, зачервяване на лицето, оток на глезените, тахикардия, повръщане, кожни обриви.

C08D Селективни калциевите антагонисти с пряко действие върху сърцето

C08DA Фенилалкиламинови калциевите антагонисти и комбинации

VERAPAMIL – INN (ATC код: C08DA01)

● **Isocor**[®] (Софарма АД) – филм-таблетки 80 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 5 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ● **Isoptin**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Isoptin SR**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – таблетки по 120 и 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Verapamil Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 120 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Verapamil Sopharma**[®] (Софарма АД) – обвити таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Verapamil Uniphar**[®] (Унифарм АД) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Verapamil Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – обвити таблетки по 40 mg (оп. 30 бр.) и 80 mg (оп. 50 бр.); обвити таблетки 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Verogalid ER**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▼ Има ниска орална бионаличност (22±8%) поради екстензивен чернодробен метаболизъм; СПП 90±2%, $t_{1/2}$ 4±1,5 h и ТПК 120±40 ng/ml. ▲ Верапамил блокира калциевия инфлукс в миокардните клетки през ПЗКК. Антиаритмичният му ефект е свързан със забавяне на провеждането на импулсите предимно на нивото на AV възел. Притежава още периферен и коронарен вазодилатативен ефект, свързани с блокиране на калциевия инфлукс през бавните L-тип ПЗКК в съдовите миоцити. Намалява кислородните нужди на миокарда. В по-високи дози действа антихипертензивно. Освен отрицателен *хроно- и дромотропен ефект, той притежава също отрицателен инотропен ефект*. Проявява още *дозозависим СЧ спазмолитичен ефект, поради което може да предизвика упорита, понякога трудно преодолима констипация*. Конвенционалните таблетки верапамил действат в продължение на около 8 h, а тези с удължено освобождаване – 14 до 24 h.

Показания: Предсърдни аритмии (надкамерна тахикардия, предсърдно мъждене и трептене с висока камерна честотата); стабилна или нестабилна стенокардия, особено придружени от предсърдна екстрасистолия и склонност към тахикардия; вазоспастична ангина; лека до умерена АХ; хипертрофична кардиомиопатия, неврогенна диария, мигрена.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Перорално конвенционалните таблетки верапамил се назначават в доза от 40 до 80 mg 3 пъти на ден. Ретардните таблетки верапамил се приемат по 120 mg 1–2 пъти на ден. При добра поносимост и при необходимост ДД може постепенно да се повиши. МДД верапамил орално за възрастни е 480 mg. При ангинозни пристъпи или при пароксизмална SV тахикардия верапамил се въвежда *венозно* по 0,145 mg/kg (равни на около 10 mg) за 10–60 s при контролиране на ЕКГ и артериалното налягане. Ефектът му при венозно приложение е краткотраен (10–20 min). Затова се препоръчва продължителна венозна инфузия на верапамил в доза 5 mcg/kg/min. Пациенти, подложени на верапамилова терапия подлежат на многомесечно наблюдение от фамилия лекар, защото препаратът *действа*

спазмолитично върху СЧТ и може да предизвика тежък и продължителен дозозависим запек. Това в единични случаи се превръща в непреодолимо препятствие за по-нататъшно продължаване на лечението. Особено рискови са пациенти над 70 г. и болни с хроничен колит, хемороиди или хернии. За преодоляване на констипацията се препоръчва намаляване на ДД верапамил, консумация на богати на растителни фибри храни (вкл. мюсли), плодове и зеленчуци, приемане на достатъчно течности (вкл. под форма на чай), ленено семе, сурови тиквени семки, интермитентна медикация (1–2 пъти седмично) с очистителни лекарства (особено фитопрепарати, съдържащи сенозиди). Изпиването на 300–500 ml бира на ден и ежедневната умерена двигателна активност улесняват дефекацията и също се препоръчват. Ако въпреки взетите мерки констипацията продължи, лечението с верапамил се прекратява постепенно за няколко дни и той се заменя с друго лекарство. Резистентните на диуретична терапия *отоци на глезените*, предизвикани от верапамил и други калциеви антагонисти, се повлияват добре при комбинирането с ACE инхибитор.

Нежелани реакции: Запек (в 7,3% от случаите), гадене (2,7%), световъртеж, замаяност (2–3,5%), главоболие (1–2%), резистентен на диуретици оток на глезените (2,1%), повишена раздразнителност, кожни обриви и сърбеж (1,2%), *хипертрофичен гингивит* ; хеморагичен гингивит (свързан с повишаване на колагеновата активност), *рядко* – *хипергликемия* (дължаща се на увеличаване на инсулиновата резистентност), отпадналост, хиперпролактинемия, галакторея, брадикардия, AV блок; при бързо i.v. приложение – хипотензия, брадикардия, СН, асистолия. **Противопоказания:** Тежка конгестивна СН; тежка хипотензия; кардиогенен шок; II или III степен на AV блок (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен камерен пейсмейкър); синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен камерен пейсмейкър); камерна тахикардия; комедикация с бета-блокери; свръхчувствителност към верапамил; едновременно приложение с лекарства (напр. йонообменни смоли, спазмолитици) и/или храни, предизвикващи констипация, сок от грейпфрут.

VERAPAMIL & TRANOLOPRIL (ATC код: C08DA51)

● **Tarka® 180 mg/2 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 180 mg верапамил и 2 mg трандолаприл (оп. 28 бр.). ● **Tarka® 240 mg/2 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 240 mg верапамил и 2 mg трандолаприл (оп. 28 бр.). ● **Tarka® 240 mg/4 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 240 mg верапамил и 4 mg трандолаприл (оп. 28 бр.).

C08DB Бензотиазепинови калциеви антагонисти

DILTIAZEM – INN (ATC код: C08DB01)

● **Aldizem®** (Алкалоид ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 60 и 90 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Diltiazem Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 60 и 90 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Dilzem 25 mg parenteral®** (Pfizer HC Corporation) – прах 25 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон, плюс 5 ml разтворител (вода за инжекции) в ампула (оп. 5 бр.). ● **Diltiazem 90 retard®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 90 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Diltiazem Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 60 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Diltiazem Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки удължено освобождаване (оп. по 50 бр.). ▼ Дилтиазем има орална бионаличност $44 \pm 10\%$, СПП $78 \pm 3\%$ и $t_{1/2}$ $3,7 \pm 1,2$ h. ▲ Той блокира калциевия инфлукс през бавните L-тип ПЗКК в съдовите миоцити и миокарда, като намалява свързващите места на калмодулина за Ca^{2+} . Разширява коронарните и периферните артерии и намалява следнатоварването на сърцето. Забавя провеждането на нервните импулси през AV възел. Проявява антистенокардна, антихипертензивна и антиаритмична (при i.v. приложение) активност.

Показания: Орално – при АХ, хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина; бавно i.v. или i.v. инфузионно – при пароксизмална SV тахикардия, предсърдно мъждене и трептене.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се предписва орално по 30 mg през 6–8 h. При липса на терапевтичен ефект и при добра поносимост ДД може да се удвои. *Ретард-таблетките или депо-касулите* се приемат несдъвкани в доза 90–180 mg два пъти на ден. Съдържимото на ампулите *Dilzem parenteral* се разтваря с приложени разтворител. Годни за употреба са само бистри разтвори. Дилтиазем се инжектира венозно в доза 0,3 mg/kg в продължение на 2–3 min. Под форма на венозна инфузия той се въвежда със скорост от 0,2 до 1 mcg/min в ДД до 300 mg. Дилтиазем е *съвместим in vitro* с изотоничен разтвор на натриев хлорид, разтвори на Рингер и Хартман, 5% глюкоза и левулоза.

Нежелани реакции: Отпадналост, световъртеж, главоболие, сърбеж със или без кожни обриви, оток на глезените, слабо повишаване на плазмените нива на аминотрансферазите и лактатдеhidрогеназата. При *предозиране* – брадикардия, хипотензия, AV блок. **Противопоказания:** Кардиогенен шок, СН, AV блок II и III степен (с изключение на пациенти с имплантиран сърдечен стимулатор), пресен миокарден инфаркт, брадикардия под 55/min, синдром на болния синусов възел, сок от грейпфрут.

C08GA Калциеви антагонисти и диуретици

INDAPIMIDE & AMLODIPINE – INN (ATC код: C08GA02)

● **Flutensif® 1.5 mg/5 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 5 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Flutensif® 1.5 mg/10 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Natrixam® 1.5 mg/5 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 5 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.).

● **Natrixam® 1.5 mg/10 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.).

C09 ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА

C09A ACE инхибитори

☞ Антихипертензивният ефект на повечето ACE инхибитори е свързана с потискане синтеза на АТ II от техните активни метаболити (прилати) и намаляване разграждането на вазодилатиращи кинини. ACE инхибиторите повлияват както ендогенната (ренална), така и тъканната (съдова или паракринна) РААС. Освен това действат и на каликреин-кининовата система, защото ангиотензин-I-конвертиращият ензим (ACE), който те блокират, е идентичен с кининаза II, разграждаща кинините. Чрез повлияване на тъканната РААС те проявяват още органотерапевтичен и органопротективен ефект върху кръвоносните съдове, миокарда и бъбреците. Повлияват благоприятно миокардната хипертрофия и бъбречната функция. Показани са при *АХ* и *застойна СН*. При застойна СН тези лекарства се прилагат в значително по-ниски дози в сравнение с дозите, използвани при *АХ*.

☞ При ПНВ поради включване на алтернативни (най-често при участие на ензима химаза) пътища за синтез на АТ, терапевтичната ефективност на ACE инхибиторите може значително да отслабне.

☞ Поради *ембриотоксичност* в случай, че бъде установена бременност, терапията с ACE инхибитори трябва да бъде спряна незабавно. С повишено внимание те трябва да се прилагат при пациенти с УБФ и аутоимунни заболявания. Не се препоръчва прилагането им при болни с аортна стеноза. Повишена предпазливост при лечение с ACE инхибитори се препоръчва при: болни със солев и/или воден дефицит, при хирургически интервенции или по време на анестезия, при тежка СН, при болни с чернодробна и БН, фебрилни състояния, ПНВ.

C09AA ACE инхибитори, монопрепарати

BENAZEPRIL – INN (АТC код: C09AA07)

● **Cibacen®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Представлява *ACE инхибитор* с V_d 8,7 литра, $t_{1/2\beta}$ на активния метаболит – *benazeprilate* – 22 h, а t_{max} варира от 2 до 6 h.

Показания: АХ, ХСН.

Приложение: ДД за възрастни варира от 20 до 40 mg; тя се назначава в 1–2 приема. Терапевтичният ефект се развива обикновено след 2-седмична терапия. При УБФ (КК 30 ml/min) лечението започва с 5 mg/24 p.o. МДД *benazepril* е 40 mg.

Рискова категория за бременност: С (I триместър) и D (II и III триместър).

Взаимодействия: При започване на терапия с беназеприл или други ACE инхибитори е възможно силно понижаване на артериалното налягане, ако пациентът е с хиповолемия или приема диуретици. Ако диуретичната терапия се преустанови 48 до 72 h преди приемане на ACE инхибитора, този нежелан ефект се минимизира. Не се препоръчва комедикация с калий-съхраняващи диуретици (амилорид, триамтерен, спиронолактон), калий-съдържащи добавки или заместители на готварска сол, съдържащи калий. Ако е необходима комбинирана терапия, се препоръчва често мониториране на серумния калий. ACE инхибиторите потенцират литиевата токсичност. Ако беназеприлет се прилага едновременно с диуретик рискът от засилване на литиевата токсичност нараства.

НЛР с честотата от 1 до 10%: Цефалгия, замаяност, отпадналост, гадене, преходна суха кашлица; *с честотата под 1%* – хипотензия, тахикардия, възбуда, безсъние, кожни обриви, фотосензитивност, ангиоедем, хиперкалиемия, запек, повръщане, гастрит, мелена, импотенция, *retentio urinae*, парестезии, артралгия, миалгия, бронхит, диспнея, синусит, дифореза; ембриотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към *benazepril* или други ACE инхибитори, бременност.

CAPTOPRIL – INN (АТC код: C09AA01)

● **Captopril Sopharma** (Софарма АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 40 бр.). ▼ Има t_{max} 30–90 min след орално приложение и $t_{1/2}$ 2 h. ▲ Каптоприл има антихипертензивно действие, свързано с потискане синтеза на АТ II и намаляване разграждането на вазодилатиращи кинини. Антихипертензивният му ефект продължава около 8 h.

Показания: АХ, конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3 (ако се прилага след 30-ия ден).

Приложение: Лечението започва с ниска доза капторил (12,5 до 25 mg 3 пъти на ден). При недостатъчно понижение на артериалното налягане след 2 седмици ДД може да се повиши на 50 mg 2–3 пъти на ден. Ако след 1–2 седмици не се постигне контрол на артериалното налягане, се включва хидрохлоротиазид (12,5 до 25 mg сутрин). МЕД капторил орално при възрастни е 150 mg, а МДД е 450 mg. При данни за БН се използват по-ниски дози.

Взаимодействия: Хипотензивният ефект на капторил се засилва при едновременно приложение с вазодилатори, диуретици и бета-блокери. НСПВЛ намаляват антихипертензивния му ефект. Като ензимен инхибитор капторил потиска разграждането на алкохола, засилва токсичността на лития и може да засили хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства. При комедикация с калий-съхраняващи диуретици се повишава рискът от хиперкалиемия. Съществува повишен риск от развитие на левкопения при комедикация с имunosупресори. При приемане на капторил едновременно с невролептици по-често се наблюдава ортостатична хипотония.

Нежелани реакции: Суха кашлица, обриви, сърбеж, артралгия, миалгия, еозинофилия, диспепсия, обърканост, сънливост или безсъние, световъртеж, цефалгия, *ортостатична хипотония*, тахикардия, *ретростернални болки* (при предозирване), суха кашлица; *ангиоедем*; хиперкалиемия и хиперкреатининемия предимно у болни с БН; ембриотоксичност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към АСЕ инхибитори; бременност.

CILAZAPRIL – INN (АТС код: C09AA08)

●**Inhibace®** (Рош България ЕООД) – таблетки по 1, 2.5 и 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Pipredo®** (Алапис България ЕООД) – таблетки от 0.5, 1, 2.5 и 5 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 60%. В черния дроб се превръща във фармакологично активен метаболит – *цилазаприлат* с $t_{1/2}$ 9 h. МПК се измерва след 2 h. ▲ Цилазаприл инхибира АСЕ. Антихипертензивният му ефект се проявява през 1-ия час след приемане, достига максимум след 3–7 h и продължава около 24 h.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Цилазаприл се приема *орално* един път на ден, но артериалното налягане се контролира по-добре при двукратно приемане. Лечението на *есенциалната хипертония* започва с ниски ДД – 2.5–5 mg. При *реноваскуларна хипертония* се използват още по-ниски ДД (0.25–0.5 mg). При БН препаратът се прилага в зависимост от стойностите на КК. При чернодробна цироза се използват също ниски дози.

Взаимодействия: Подробно на други АСЕ инхибитори цилазаприл потиска разграждането на алкохола, а също засилва литиевата токсичност. Неговият антихипертензивен ефект се потенцира при комедикация с бета-блокери, калциеви антагонисти или салидиуретици. При едновременно прилагане с калий-запазващи диуретици съществува риск от развитие на хиперкалиемия (предимно при болни с БН). НСПВЛ могат да намалят антихипертензивната му активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, умора, повдигане, диспепсия, суха кашлица, кожни обриви; рядко – ангиоедем, вкл. на лицето, устните, езика, глътката и/или ларинкса; повишаване на серумните нива на креатинина и уреята предимно у болни с БН. МЕД цилазаприл, приемана от здрави доброволци, е 160 mg и не е наблюдаван ортостатичен колапс. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към цилазаприл или към други АСЕ инхибитори, асцит, бременност, лактация.

ENALAPRIL – INN (АТС код: C09AA02)

●**Berlipril®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 20, 30 и 50 бр.). ●**Enalapril Actavis®** (Актавис ЕАД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.). ●**Enalapril-Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ●**Enap®** (KRKA, d.d.) – инжекционен разтвор 1.25 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.); таблетки 2.5 mg (оп. 20 и 60 бр.); таблетки 5 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.); таблетки 10 mg (оп. по 20, 30, 60 и 90 бр.) и таблетки 20 mg (оп. по 20, 30, 60 и 90 бр.). ●**Enpril®** (Инбиотех ООД) (*не е в наличност*) – таблетки 5 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ●**Enpril®** (Инбиотех ООД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 50 и 60 бр.). ●**Lapril®** 5® ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lapril®** 10® ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Renapril®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ●**Renitec®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Vasopren®** (Софарма АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. 7, 14 и 28 бр.). ▼ Еналаприл има орална бионаличност 60%, СПП 50–60% и уринна екскреция 60–80%. В черния дроб той се хидролизира до *еналаприлат* (активен метаболит с $t_{1/2}$ 35–38 h). ▲ Еналаприл блокира от 10 до 100 пъти по-силно АСЕ в сравнение с каптоприл. Антихипертензивният му ефект се проявява 1 h след р.о. приложение и продължава 12–24 h.

Показания: АХ; конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: C (I триместър); D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При АХ най-често се започва с 10 mg/24 h сутрин. При необходимост ДД постепенно се увеличава до 20 mg, предписани най-често в два приема (сутрин и вечер). Промени в дозировките се извършват постепенно с 5 mg/24 h през интервали от 2–3 седмици. МДД еналаприл за възрастни е 40 mg, а ПД обикновено е 10 mg. При *застойна СН* еналаприлът се комбинира с диуретици и СГ. Началната орална ДД еналаприл е 2.5 mg, приета сутрин. ПД в този случай варира от 5 до 10 mg, а МДД е 20 mg. При болни с *намалена бъбречна функция* се използват два пъти по-ниски дози – началната орална ДД е 2.5 mg, ПД е 5 mg, а оралната МДД е 10 mg. При КК >30 ml/min еналаприл се инжектира *бавно i.v.* в доза 1.25 mg/6 h. При добра поносимост в зависимост от клиничния отговор дозата може постепенно да се повиши. При КК <30 ml/min еналаприл се инжектира в доза 0.625 mg/6 h.

Взаимодействия: Еналаприл и другите АСЕ инхибитори могат да засилят хипогликемичния ефект на инсулина и оралните АДЛ. При комедикация с калиеви соли или с калий-запазващи диуретици рискът от развитие на хиперкалиемия особено при болни с БН е значително повишен. Съществува повишен риск от развитие на левкопения при едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с имunosупресивни препарати. По-често се наблюдава ортостатична хипотония при приемане на АСЕ инхибитори заедно с невролептици. НСПВЛ могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите главно поради инхибиране синтеза на съдоразширяващи простагландини. Ако еналаприл се прилагат на болни с предшестваща диуретична терапия, може да се наблюдава много силно понижаване на артериалното налягане. АСЕ инхибиторите могат да повишат плазмените нива на лития и дигоксина. Антиацидите намаляват серумната концентрация и бъбречната екскреция на АСЕ инхибиторите. За да се избегне това нежелано взаимодействие, между приемите им е необходим интервал от около 2 h.

Нежелани реакции: В 1 до 10% от случаите се наблюдават гръдни болки, синкоп, хипотензия, главоболие, замаяност, отпадналост, кожни обриви, промени във вкуса, абдоминални болки, повръщане, диария или запек, анорексия, бронхит, суха кашлица, диспнея; под 1% – стенокарден пристъп, белодробен оток, палпитации, миокарден инфаркт, ортостатичен колапс, безсъние, атаксия, объркване, депресия, световъртеж, алопеция; тератогенни увреждания

(черепно-мозъчни малформации и др.), хиперкалиемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към еналаприл или други АСЕ инхибитори, бременност.

FOSINOPRIL – INN (АТС код: C09AA09)

●**Fosicard**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ●**Fosinopril Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ●**Monopril**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. 28 бр.). ▼ Фозиноприл има ниска (30–40%) резорбция след орална апликация. Той се хидролиза в черния дроб до фармакологично активен метаболит – *фозиноприлат*. Степента на хидролиза при болни с чернодробни заболявания се променя. Има висока степен на СПП (> 95%). Времето за достигане на МПК е 3 h, а $t_{1/2}$ – 11.5 h. *Предимство на фозиноприл е елиминирането му в еднаква степен с жлъчката и урината.* При УБФ се засилва жлъчната му екскреция. ▲ Фозиноприл действа антихипертензивно, което се дължи на блокиране на АСЕ.

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: Лечението започва с 10 mg на ден в 1 или 2 орални приема. При необходимост ДД се повишава до максималната – 40 mg. Фозиноприл засилва ефектите на СУП.

Взаимодействия: Фозиноприл засилва ефектите на СУП. Антихипертензивният ефект на препарата намалява при едновременно приложение с НСПВЛ.

Нежелани реакции: Суха кашлица, бронхоспазм, анафилактични реакции, ангиоедем, главоболие, ортостатизъм, световъртеж, обриви, стомашен дискомфорт, ембриотоксичност. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, повишена чувствителност към фозиноприл, деца, комедикация с калий-съхраняващи диуретици или литиеви соли, бременност.

LISINOPRIL (АТС код: C09AA03)

●**Diroton**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Linipril**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lisigamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Lisinopril-Tchaikapharma**[®] (ЧайкафармаАД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lisinopril Unipharm**[®] (Унифарм АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lizopril**[®] (Адифарм ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.). ●**Skopryl**[®] (Алкалоид ЕООД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Vitopril**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ▼ Лизиноприл е АСЕ инхибитор с $t_{1/2}$ 12 h и СПП 3–10%. Храната няма съществено влияние върху чревната му резорбция, поради което той може да се приема преди, по време или след хранене. ▲ Лизиноприл има антихипертензивен ефект, дължащ се на инхибиране на АСЕ.

Показания: АХ, застойна СН, ОМИ (но със стабилна хемодинамика).

Рискова категория за бременност: С; D през II и III триместър.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се един път на ден. Препоръчва се лечението да започне с ниски ДД (2.5–10 mg) както при болни с *есенциална хипертония*, така и при болни със *застойна СН*. При необходимост ДД се повишава постепенно. При застойна СН ДД може да достигне 20 mg. При хипертонична болест МДД лизиноприл е 40 mg. При ОМИ със стабилна хемодинамика в първите 24 h първоначалната ДД е 5 mg, последвана от 5 mg след 24 h. ДД може да бъде повишена на 10 mg на 48-ия час. Лечението с лизиноприл в доза 10 mg дневно продължава 6 седмици. При поява на пролонгирана хипотензия (систолично налягане под 90 mmHg за повече от 1 h) лизиноприлът трябва да се спре. При данни за БН ДД се съобразява с КК.

Взаимодействия: Тиазидните диуретици потенцират антихипертензивния ефект на препарата.

Нежелани реакции: В 1–10% от случаите – хипотензия, замаяност, главоболие, лесна уморемост, кожни обриви, диария (понякога запек), повръщане, преходно повишаване на плазмените нива на креатинина; в 3–5% от болните – суха кашлица, диспнея; ангиоедем, подагрозен пристъп; панкреатит, абдоминални болки, анорексия, флатуленция, ксеростомия, неутропения, хепатит, миалгия, артралгия, тератогенност, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лизиноприл, неговите съставки или към други АСЕ инхибитори; бременност.

MOEXIPRIL – INN (АТС код: C09AA13)

●**Моех**[®] (UCB Pharma GmbH) – филм-таблетки по 7.5 и 15 mg (оп. по 30 бр.).

Показания: Лека до средно тежка форма на АХ.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Началната ДД е 7.5 mg, а средната – от 15 до 30 mg.

Взаимодействия: Моех може да намали загубата на калий, предизвикана от много диуретици. Калий-съхраняващите диуретици или калий-съдържащите и солевите добавки могат да доведат до значителна хиперкалиемия. Комедикацията с литий може да намали неговата екскреция. Моех може да увеличи хипотензивния ефект на опиоидните аналгетици и някои анестетици, а също да засили хипогликемичната активност на антидиабетичните лекарства. Рискът от развитие на левкопения нараства при едновременно приложение с алопуринол, цитостатици, имunosупресори, ГКС или прокаинамид. Антиацидите намаляват бионаличността на АСЕ инхибиторите. Натриевият хлорид, НСПВЛ и адренормиметиците отслабват антихипертензивния ефект на Моех.

Нежелани реакции: В 1% до 10% – главоболие, замаяност, отпадналост, кожни обриви, сърбеж, алоpecia, зачервяване на лицето, хиперкалиемия, диария, полиурия, олигурия, обратимо повишаване на плазмените нива на креатинина; суха непродуктивна кашлица (в около 6%), фарингит, ринит, грипозни симптоми; под 1% – хипотензия, стенокарден пристъп, периферни отоци, миокарден инфаркт, аритмии, сънливост или възбуда, ангиоедем,

фотосензитивност, хиперхолестеролемия, миалгия, артралгия, протеинурия, хепатит, неутропения, ембриотоксичност.
Противопоказания: Повишена чувствителност към ACE инхибитори; бременност.

PERINDOPRIL – INN (ATC код: C09AA04)

● **Coverex*** (Eis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 4 mg (оп. 30 бр.). ● **Myden®** (Alkaloid-Int d.o.o.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Paxene®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Percarnil®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Perineva®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 10, 14, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prenessa®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 10, 14, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prenessa Q-Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – диспергиращи се в устата таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prestarium®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.); диспергиращи се в устата таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 5, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prindex®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Prinopril®** (Униформ АД) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Stopress®** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Zaprinel®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ▼ Има орална бионаличност 65–80%. Около 20% от приетата доза периндоприл се превръща в черния дроб във фармакологично активен метаболит – *периндоприлат*, с $t_{1/2}$ 25 h и СПП 60%. ▲ Периндоприлат притежава 40 пъти по-силна блокираща активност върху ACE в сравнение с каптоприл и намалява риска от развитие на ОМИ, СН и СС леталитет с 20%. Той *благоприятно повлиява ендотелната дисфункция* при хипертонични пациенти и *предотвратява ранното развитие на атеросклероза*. Този негов ефект е по-силен в сравнение с калциевите антагонисти, АТ₁-блокери и бета-блокери. *Периндоприл коригира СС ремоделиране и осъществява цялостна СС протекция*. Ползите от лечението с препарата при пациенти с ИБС се дължат не само на понижаване на артериалното налягане, но също и на преки съдови и антиатеросклеротични ефекти на периндоприл. Антихипертензивният ефект на препарата се проявява още в края на първия час, достига максимум след 4–8 h и продължава 24 h. *Съотношението краен ефект /максимален ефект е над 75%*. Периндоприлът предотвратява циркадианно свързаните СС усложнения и леталитета в ранните сутрешните часове у пациенти с АХ и застойна СН.

Показания: АХ, конгестивна СН, левокамерна дисфункция, прекаран миокарден инфаркт, недиабетична нефропатия, диабетична нефропатия с протеинурия при 3Д тип 2.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: *Препоръчителната начална доза периндоприл за възрастни с АХ е 4 или 5 mg орално веднъж дневно сутрин. След едномесечно лечение ДД може да се увеличи от 8 до 10 mg.* МДД според FDA за възрастни с НБФ е 16 mg, а ПД е от 4–5 до 8–10 mg/24 h. При комедикация с диуретици, за да се предотврати ортостатичния риск, лечението трябва да започва с ДД 2 до 2.5 mg. При *конгестивна СН* периндоприл се приема най-често в ДД 4 до 5 mg. При УБФ и КК >60 ml/min дозата е 5 mg/24 h; от 30 до 59 ml/min – 2.5 mg/24 h и от 15 до 29 ml/min – 2.5 mg/48 h; пациенти на хемодиализа (КК < 15 ml/min) – 2.5 mg в деня на диализата.

Взаимодействия: При комбиниране на периндоприла с калиеви соли или с калий-запазващи диуретици има риск от развитие на хиперкалиемия (предимно при пациенти с БН). При едновременно прилагане с невротептици и антидепресанти се наблюдава по-често ортостатична хипотония.

Нежелани реакции: Главоболие, диспептични нарушения, астения, световъртеж, кожни обриви, суха кашлица; по-рядко – ксеростомия, слабо изразена хиперкалиемия, повишаване на уреята и креатинина. **Противопоказания:** Бременност, кърмене; деца.

RAMIPRIL – INN (ATC код: C09AA05)

● **Ampril®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Cardifrend®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Mirapril®** (Софарма АД) – капсули по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Neorami®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Ramigamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 и 100 бр.). ● **Ramimed®** (Medochemie Ltd) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 и 100 бр.). ● **RamiHexal®** (Hexal AG) – таблетки по 2.5 и 5 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Ramipril Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Tritace®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ● **Vivace®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ▼ Рамиприл има 50–60% чревна резорбция. В черния дроб се превръща в активен метаболит – *рамиприлат* с $t_{1/2}$ >50 h. Екскретира се с урината (60%) и жлъчката (40%). ▲ Рамиприлатът блокира ACE.

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При възрастни с АХ и НБФ лечението стартира с ДД 2.5 mg в 1 орален прием. При пациенти с повишена активност на РААС терапията може да започне с 1.25 mg. При необходимост ДД се повишава през интервали от 7 до 14 дни с 2.5 mg. МДД е 10 mg (но според FDA при пациенти с НБФ тя е 20 mg). (2) При *застойна СН*, свързана с ОМИ, рамиприл се приема по 2.5 mg/12 h, като при необходимост ДД може да се удвои. В този случай леталитетът се намалява с 26%. (3) При болни с диабетична микроалбуминурия началната ДД е 1.25 mg, а МДД е 5 mg. При необходимост рамиприл се комбинира с други АХЛ средства, вкл. диуретици.

Нежелани реакции: Суха кашлица (в около 12% от случаите); под 1% – хипотензия, тахикардия, аритмия, angina pectoris, палпитации, миокарден инфаркт; главоболие, замаяност, умора, безсъние, депресия, световъртеж, амнезия, конвулсии; кожни обриви, сърбеж, алопеция, фотосензитивност, ангиоедем, дерматит; хиперкалиемия (при бъбречна дисфункция), коремни болки, повръщане, диария/обстипация, анорексия, ксеростомия/хиперсаливация, дисфагия, загуба на т.м.; импотенция; неутропения, еозинофилия; мускулни крампи, миалгия, артралгия, тремор; шум в ушите,

ембриотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към рамиприл, анамнестични данни за развитие на ангиоедем към други АСЕ инхибитори, бременност, значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен бъбрек.

QUINAPRIL – INN (АТС код: C09AA06)

● **Accupro®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.).

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: По 20 mg p.o. в 1 прием. При необходимост ДД постепенно се повишава до 40 mg и в този случай тя се разделя на 2 приема през 12 h. При комбиниране на препарата с диуретици ДД се понижава до 5 mg.

Взаимодействия: Квинаприл засилва хиперкалиемичния ефект на калий-съхраняващите диуретици. Рифампицин и НСПВЛ намаляват антихипертензивната му активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, АХ, отпадналост, суха кашлица, сърбеж, кожен обрив, гадене, анорексия, умерено повишаване на уреята и креатинина, преходна хиперкалиемия, рядко – левкопения, тератогенност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към квинаприл, бременност, хиперкалиемия, комедикация с калий-запазващи диуретици и калиеви соли (поради риск от хиперкалиемия), деца.

TRANDOLAPRIL – INN (АТС код: C09AA10)

● **Gopten®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – капсули 0,5 mg (оп. 20 бр.), 2 и 4 mg (оп. 28 бр.). ● **Tensotran®** ("Активис" ЕАД – капсули 2 mg (оп. 3 бр.). ● **Tomalon®** (Galex, d.d.) – капсули по 2 и 4 mg (оп. 28, 30, 56 и 60 бр.). ▼ Трандолаприл се хидролизира в черния дроб до активен метаболит – *трандолаприлат*, с $t_{1/2}$ 24 h и СПП 80–94%. МПК се измерва на 6-ия час. Елиминира се с урината. ▲ Трандолаприл инхибира АСЕ, понижава периферната съдова резистентност и артериалното налягане. Намалява миокардната хипертрофия с 6–18% и СС смъртност с около 25%.

Показания: АХ; застойна СН.

Рискова категория за бременност: C (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: Лечението обикновено започва с ДД 1 mg в 1 прием. При необходимост ДД се повишава с 0,5 mg през интервали от 7 дни. Повечето възрастни пациенти се повлияват от ДД 2–4 mg. Клиничният опит от прилагане на препарата в ДД >8 mg е малък. При КК ≤ 30 ml/min началната ДД трандолаприл е 0,5 mg.

Взаимодействия: АСЕ инхибиторите засилват хиперкалиемичния ефект на калий-съхраняващите диуретици. Рифампицин и НСПВЛ намаляват тяхната антихипертензивна активност.

Нежелани реакции с честота 1–10%: Гръдна болка, хипотензия, синкоп, отпадналост, диспепсия, миалгия, суха кашлица; **с честотата ≤ 1%:** палпитации, зачервяване на лицето, безсъние, нарушения в съня, световъртеж, възбуда; сърбеж, обриви, ангиоедем; болки в корема, гадене, повръщане, диария или запек, панкреатит; уроинфекции, отслабване на либидото; парестезии, мускулни крампи; задух, инфекции на ГД, тератогенни ефекти. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към АСЕ инхибитори, бременност, кърмене, деца.

ZOFENOPRIL – INN (АТС код: C09AA15)

● **Zofen®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – филм-таблетки по 7,5 и 30 mg (оп. по 7, 14, 28 и 60 бр.). ▼ Зофеноприл е предлекарство, което след тиюестерна хидролиза се превръща във фармакологично активен метаболит – *зофеноприлат*, с t_{max} 1,5 h, ССП 88%, $t_{1/2}$ 5,5 h, тотален клирънс 1300 ml/min, уринна екскреция след p.o. приложение 69% и с фекалиите 26%.

Показания: Лека до умерена АХ; ОМИ.

Рискова категория за бременността: C (I триместър) и D (II и III триместър).

Приложение: Таблетките зофеноприл може да се приемат преди, по време или след хранене. ДД се титрира в зависимост от клиничния отговор на пациента. ❶ **Есенциална хипертония.** Нуждата от титриране на дозата се определя от стойностите на артериалното налягане, измерено преди приемане на следващата доза. ДД може да се увеличава през интервали от 4 седмици. При *пациенти без обемнен или солени дефицит* терапията започва с ДД 15 mg в 1 прием. Обикновено оптимален контрол на артериалното налягане се постига с ДД 30 mg, разделена в 2 приема. МДД зофеноприл за възрастни е 60 mg. По преценка в терапията може да се включат салидиуретици и/или други АХЛ. При *пациенти, за които се подозира обемнен или солени дефицит*, след прием на първата доза може да се развие артериална хипотония; затова в тези случаи терапията с АСЕ инхибитори изисква корекция на солевия и/или обменен дефицит, прекратяване на евентуалната диуретична терапия за период от 48–72 h и едва след това приемане на началната ДД зофеноприл от 7,5 или 15 mg. При пациенти с леко УБФ (КК > 45 ml/min) се използва същата ДД зофеноприл както при пациенти с НБФ. На пациенти с КК < 45 ml/min се прилага два пъти по малка ДД. При пациенти на диализа лечението започва с 25% от ДД на пациенти с НБФ. При *ПНВ с НБФ* не е необходима промяна в дозирането. При болни с леко до умерено УБФ началната ДД е равна на половината от тази при пациенти с нормална чернодробна функция. ❷ **При ОМИ** лечението със зофеноприл трябва да започне до 24 h след първите симптоми и да продължи 6 седмици. Препоръчва се следната схема: I и II ден – по 7,5 mg/12 h; III и IV по 15 mg/12 h и V ден нататък – по 30 mg/12 h. Ако в началото на терапията или през първите 72 h след ОМИ систоличното артериално налягане е ≤ 120 mm Hg, ДД не трябва да се повишава. При систолично артериално налягане < 100 mm Hg лечението може да продължи с доза, която е понасяна от пациента преди. При тежка хипотензия (систолично артериално налягане < 90 mm Hg, установено в две последователни измервания през интервал най-малко от 60 min), приемането на препарата се спира. След 6-седмична терапия трябва да се направи нова преценка на клиничното състояние на пациента и при липса на данни за левокамерна

дисфункция или СН лечението със зофеноприл се прекратява, но ако все още има такива признаци терапията продължава по-дълго време. Освен зофеноприл пациентите трябва да получават и стандартната терапия на ОМИ (органични нитрати, сапирин, бета-блокери и др.). *При пациенти ≥ 75 г. с ОМИ зофеноприл трябва да се прилага с повишено внимание.*

Нежелани реакции: С честотата от 1 до 10% – отпадналост, гадене/повръщане, кашлица, световъртеж, главоболие; от 0,1 до 1% – слабост, мускулни крампи, кожни обриви; под 0,1% – ангиоедем, тератогенна активност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към зофеноприл калций или други АСЕ инхибитори, анамнеза за свързан с АСЕ инхибитори ангионевротичен оток, наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток, тежко УЧФ и/или УБФ, билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза в случай на единствен бъбрек, бременност, кърмене, деца, комедикация с алискирен-съдържащи продукти при болни със ЗД и КК под 60 ml/min.

C09B ACE инхибитори, комбинации

☞ Комбинирани АХЛ се приемат орално, обикновено по 1 таблетка сутрин. Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбинирани АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарствата в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очаквания ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C09BA ACE инхибитори и диуретици

BENAZEPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA07)

● **Benazepril HCS ESP Pharma® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки, съдържащи 20 mg беназеприл (АСЕ инхибитор) и 25 mg хидрохлоротиазид (*тиазиден диуретик*) (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Cibadrex® 10 mg/12,5 mg** (Novartis Pharma Services Inc.) – обвити таблетки, съдържащи по 10 mg беназеприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Cibadrex® 20 mg/25 mg** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки, съдържащи по 20 mg беназеприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Cordibenz Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки, съдържащи по 20 mg беназеприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 20 и 30 бр.).

ENALAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA02)

● **Co-Enalapril – Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи по 20 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30). ● **Enap H® 10 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 10 mg еналаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Enap HL® 10 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 10 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Enap HL® 20 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 20 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 20 и 30 бр.).

FOSINOPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA09)

● **Fosicard Plus® 20 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи по 10 mg фозиноприл (АСЕ инхибитор) и 12,5 mg *Hydrochlorothiazide* (салуретик) (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Monozide® 20 mg/12,5 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – таблетки (оп. по 28 бр.), съдържащи 20 mg фозиноприл (АСЕ инхибитор) и 12,5 mg *Hydrochlorothiazide* (салуретик).

LISINAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA03)

● **Cordacare Plus® 10 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Cordacare Plus® 20 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Co-Dirotone® 10 mg/12,5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Co-Dirotone® 20 mg/12,5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Co-Linipril® 10 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Co-Linipril® 20 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Skopryl Plus® 20 mg/12,5 mg** (Alkaloid-INT d.o.o.) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 30 бр.). ● **Vitopril Plus® 10 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 20, 40 и 50 бр.). ● **Vitopril Plus® 20 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 20, 40 и 50 бр.).

PERINDOPRIL & INDAPAMIDE (ATC код: C09BA04)

● **Co-Prenessa® 2 mg/0,625 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 бр.). ● **Co-Prenessa® 4 mg/1,25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 бр.). ● **Daxpamil Duo® 4 mg/1,25 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Noliprel®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 2,5 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. 30 бр.). ● **Noliprel Bi-forte®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Noliprel forte®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. 30 бр.). ● **Noliterax® 8 mg/2,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 100 и 500 бр.). ● **Percarnil Plus® 2,5 mg/0,625**

mg (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 2,5 mg периндоприл и 0.625 mg индапамид (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ●**Percarnil Plus® 5 mg/1,25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ●**Pontea® 2 mg/0,625 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ●**Prindex Plus® 2 mg/0,625 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ●**Prindex Plus® 4 mg/1,25 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ●**Teraxans® 8 mg/2,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 100 и 500 бр.). ●**Tertensif Combi® 10 mg/2,5 mg** (Les Lab. Servier) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл аргинин и 2,5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●**Zaprinel Plus® 5 mg/1,25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1.25 mg индапамид (оп. по 30, 60 и 90 бр.).

QUINAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA06)

●**Accuzide® 20 mg/12,5 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Accuzide® 20/25 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Aquinil® 10/12,5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28 30, 50 и 100 бр.). ●**Aqinil® 20/12,5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28 30, 50 и 100 бр.). ●**Corabace-Co® 10 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Corabace-Co® 20 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 10 mg/12,5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ●**Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 20 mg/12,5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ●**Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 20 mg/25 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ●**Quizicor Plus® 10 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.). ●**Quizicor Plus® 20 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.). ●**Quizicor Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.).

RAMIPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA05)

●**Ampril HD® 5 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. 28 бр.). ●**Ampril HL® 2,5 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. 28 бр.). ●**Cardifrend-Co® 2,5 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Cardifrend-Co® 5 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Cardifrend-Co® 5 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Hartil® HCT 2,5 mg/12,5 mg** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 50 бр.). ●**Hartil® HCT 5 mg/25 mg** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 50 бр.). ●**RamiHexal comp® 2,5 mg/12,5 mg** (Hexal AG) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**RamiHexal comp® 5 mg/25 mg** (Hexal AG) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ●**Ramimed HCT 2,5 mg/25 mg®** (Medochemie Ltd) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. по 10, 24, 20, 28,30, 42, 50 и 100 бр.). ●**Ramimed HCT 5 mg/25 mg®** (Medochemie Ltd) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. по 10, 24, 20, 28,30, 42, 50 и 100 бр.). ●**Tritace Plus® 2,5 mg/12,5 mg®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 2,5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ●**Tritace Plus® 5 mg/25 mg®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 5 mg и хидрохлоротиазид 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ●**Tritace Plus® 10 mg/12,5 mg®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 10 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ●**Tritace Plus® 10 mg/25 mg®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 10 mg и хидрохлоротиазид 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.).

ZOFENOPIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09BA15)

●**Zofenopril Plus® 30 mg/12,5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филм-таблетки, съдържащи зофеноприл – 30 mg и хидрохлоротиазид – 12,5 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.).

C09BB ACE инхибитори и калциеви антагонисти

AMLODIPINE & PERINDOPRIL (ATC код: C09BB04)

●**Amlessa® 4 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Amlessa® 4 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Amlessa® 8 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg

периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlessa® 8 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amolpri® 4 mg/5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpri® 4 mg/10 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpri® 8 mg/5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpri® 8 mg/10 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Prestarium-Co® 5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 10 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 5 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestocek Combi® 4 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestocek Combi® 4 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestocek Combi® 8 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestocek Combi® 8 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Priamlo® 4 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Priamlo® 8 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Priamlo® 8 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Viacoram® 3.5 mg/2.5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат 3.5 mg амлодипин и 2.5 mg периндоприл. ● **Viacoram® 7 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат 7 mg амлодипин и 5 mg периндоприл. ● **Vidonorm® 4 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 8 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 4 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 8 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Zaprinel A® 5 mg/5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 5 mg/10 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 10 mg/5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 10 mg/10 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.).

AMLODIPINE & RAMIPRIL (АТС код: C09BB07)

● **Amlopone Duo® 5 mg/5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Egiramlon® 2.5 mg/2.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 2.5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 5 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 5 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 10 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Impactin Duo® 5 mg/5 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 10 mg/5 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 10 mg и рамиприл 5 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 10 mg/10 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 10 mg и рамиприл 10 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 5 mg/10 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 5 mg и рамиприл 10 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Polpram® 5 mg/5 mg** (Medana Pharma SA) – капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. 28 бр.). ● **Polpram® 10 mg/10 mg** (Medana Pharma SA) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. 28 бр.). ● **Presucomb® 2.5 mg/5 mg** (PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 2.5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 5 mg/5 mg** (PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 5 mg/10 mg** (PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 10 mg/5 mg** (PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 10 mg/10 mg** (PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 2.5 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 2.5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 5 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 10 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 10 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Tamayra® 5 mg/5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Tamayra® 10 mg/5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Vivace Duo® 5 mg/5 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 5 mg/10 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 10 mg/5 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 10 mg/10 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.).

ENALAPRIL & LERCANIDIPINE (АТС код: C09BB02)

●**Areta ACE® 10 mg/10 mg** (BC ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Areta ACE® 20 mg/10 mg** (BC ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Coripren® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland LRE) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Coripren® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland LRE) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Elernap® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 15, 28, 30 и 50 бр.). ●**Elernap® 20 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 15, 28, 30 и 50 бр.). ●**Lecalpin Combo® 10 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ●**Lecalpin Combo® 20 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ●**Lercapril® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ●**Lercapril® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ●**Lercapril® 20 mg/20 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 20 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ●**Renovia Ace® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ●**Renovia Ace® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ●**Renovia Ace® 20 mg/20 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 20 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.).

LISINOPRIL & AMLODIPINE (АТС код: C09BB03)

●**Dironorm® 20 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и amlodipine 5 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ●**Dironorm® 20 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и amlodipine 10 mg (оп. по 30 и 90 бр.).

C09BX ACE инхибитори, други комбинации

BISOPROLOL & PERINDOPRIL (АТС код: C09BX02)

●**Prestilol® 5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 5 mg и периндоприл 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ●**Prestilol® 5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 5 mg и периндоприл 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ●**Prestilol® 10 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 10 mg и периндоприл 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ●**Prestilol® 10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 10 mg и периндоприл 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.).

PERINDOPRIL & INDAPAMIDE & AMLODIPINE (АТС код: C09BX01)

●**Arplexam® 2.5 mg/0.625 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 2.5 mg периндоприл, 0.625 mg индапамид и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ●**Arplexam® 5 mg/1.25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg периндоприл, 1.25 mg индапамид и 0.625 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ●**Arplexam® 10 mg/1.25 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 1.25 mg и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ●**Arplexam® 10 mg/2.5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ●**Arplexam® 10 mg/2.5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ●**Co-Amlessa® 2 mg/5 mg/0.625 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 2 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 0.625 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ●**Co-Amlessa® 4 mg/5 mg/1.25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 1.25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ●**Co-Amlessa® 4 mg/10 mg/1.25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл, 10 mg амлодипин и 1.25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ●**Co-Amlessa® 8 mg/5 mg/2.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 2.5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ●**Co-Amlessa® 8 mg/10 mg/2.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл, 10 mg амлодипин и 2.5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ●**Triplixam® 2.5 mg/0.625 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 2.5 mg периндоприл, 0.625 mg индапамид и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ●**Triplixam® 5 mg/1.25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg периндоприл, 1.25 mg индапамид и 0.625 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ●**Triplixam® 10 mg/1.25 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 1.25 mg и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ●**Triplixam® 10 mg/2.5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ●**Triplixam® 10 mg/2.5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.).

C09C Антагонисти на ангиотензин II-рецепторите, монопрепарати

➤ Angiotensin II изпълнява ключова роля в кардиоваскуларната хомеостаза. Той е агонист на специфични постсинаптични рецептори – AT₁ и AT₂, локализирани в сърцето, бъбреците, надбъбреците и мозъка. Стимулирането на AT₁-рецепторите предизвиква повишаване на съдовия тонус, вазоконстрикция, задръжка на натриеви йони, секреция на алдостерон, пролиферация на кардиомиоцити. Локализираните в адренергичните синапси пресинаптични AT₁-рецептори засилват норадреналиновата екзоцитоза. Стимулирането на AT₂-рецепторите предизвиква вазодилатация (чрез засилено освобождаване на NO), антипролиферативни ефекти, апоптоза. Освен съдови ефекти ангиотезин II модулира и действието на липидите върху артериите.

C09CA Ангиотензин II антагонисти (сартани)

➤ *Селективните блокери на ангиотензин II-рецепторите субклас AT₁* (сартани, AT₁-блокери, ангиотензин-рецепторни блокери) инхибират вазоконстрикторното действие на AT II върху съответните рецептори. Те повишават нивото на циркулиращия AT II, деблокират AT₂-рецепторите, предизвикват вазодилатация, понижават артериалното налягане и потискат пролиферативните съдови ефекти на ангиотензин II. Имат значително по-добра поносимост в сравнение с ACE инхибиторите и за разлика от тях много по-рядко предизвикват НЛР върху дихателната система.

➤ Ефикасността на AT₁-блокери при АХ е доказана при няколко големи клинични проучвания (LIFE, 2002; SCOPE, 2003; VALUE, 2004), обхванали около 30 000 пациента. Независимо от добрия контрол на артериалното налягане при тези изпитвания е установено сигнификантно увеличение на случаите на ОМИ при болните, лекувани с лосартан, кандесартан или валсартан. Вероятно това е свързано със свръхактивиране на AT₂-рецепторите, повишаване активността на матриксните металопротеинази и предизвикване на руптура на атероматозна плака. Други клинични изследвания обаче не потвърждават тези наблюдения. **Окончателното заключение на ЕМА обаче е, че AT₁-блокери не увеличават случаите на ОМИ.**

CANDESARTAN – INN (АТС код: C09CA06)

● **Acrux**[®] ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Atacand**[®] (AstraZeneca AB) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Candecard**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecon**[®] (Фармаконс АД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Candegamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 2, 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.).
● **Candertan**[®] (Gedeon Richter Plc.) – таблетки по 4 и 16 mg (оп. по 28 бр.). ● **Candesagen**[®] (Generics Ltd.) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 7, 14, 10, 28, 30 и 56 бр.). ● **Candersatan Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 56 и 70 бр.). ● **Candestar**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 10 и 30 бр.).
● **Cantab**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Cardesart**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Hyposart**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Karbis**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Repido**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.).
▼ Абсолютната орална бионаличност на кандесартан е 14%. МПК се постига след 3 до 4 h. Кандесартан има СПП > 99%, а Vd е 0,1 l/kg. Елиминира се предимно в непроменена форма с урината и жлъчката. Терминалният му полуживот е 9 h.
▲ Кандесартан е блокатор на AT₁-рецепторите на ангиотезин II с мощна антихипертензивна активност.

Показания: АХ, СН с LVEF ≤ 40% като допълнение към лечението с ACE инхибитори или при непоносимост към тях.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Началната доза е 8 mg кандесартан 1 път дневно. При необходимост ДД може да се увеличи на 16 mg. Ако артериалното налягане не се контролира достатъчно след 4 седмици ДД може да се повиши до 32 mg. Ако и с тази доза не се постигне контрол, следва да се обмисли алтернативна терапия.

Нежелани реакции: Замайване, вертиго, главоболие, респираторна инфекция, повишаване на серумните нива на креатинина, уреята или калия и понижаване нивата на натрий.

Противопоказания: Свръхчувствителност към кандесартан или някое от помощните вещества, тежко УЧФ и/или холестаза, бременност, кърмене.

EPROSARTAN – INN (АТС код: C09CA02)

● **Teveten**[®] (Abbott Healthcare products B.V.) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ▲ Представлява орално активен блокатор на AT II-рецепторите от субклас AT₁. Понижава артериалното налягане.

Показания: Хипертонична болест.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 600 mg в 1 прием. МДД е 800 mg епросартан. Терапевтичният ефект се развива след 14–21 дни.

Взимодействия: При комедикация с хидрохлоротиазид и калциеви антагонисти със забавено освобождаване на лекарствената форма антихипертензивният ефект на епросартана се увеличава, поради адитивен синергизъм. **НЛР:** Вж. по-долу Losartan. **Противопоказания:** Болни с първичен хипералдостеронизъм, бременност, кърмене, деца, тежко УЧФ.

IRBESARTAN – INN (АТС код: C09CA04)

● **Irbec**[®] (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesan**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 300 mg (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ● **Irbesartan Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesartan Liconsa**[®] (Lab. Liconsa S.A.) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesartan Ranbaxy**[®] (Ranbaxy UK Ltd) – филмирани таблетки по 75 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbeso**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 150 и 300 mg (оп.

по 10 и 30 бр.). ● **Irprestan®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Sabervel®** (Pharmathen S.A.) – филм-таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 28, 56 и 98 бр.). ▼ Ирбесартан има орална биодостъпност 60–80%, t_{max} 2 h, СПП 90% и $t_{1/2}$ 11–15 h. ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на блокиране на АТ₁-рецепторите. Ирбесартан намалява следнатоварването на сърцето, понижава системното артериално налягане и налягането в малкия кръг на кръвообращението. Максималният му ефект се развива 3–6 h след орално еднократно приложение. Антихипертензивният ефект се запазва в продължение на 24 h. Устойчив терапевтичен ефект се постига след 2–3-седмично системно лечение. Ирбесартан не повлиява ACE (кининаза II) и се отличава с добра поносимост.

Показания: АХ.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД ирбесартан обикновено е 75–150 mg, а МДД – 300 mg. Повишено внимание е необходимо при УБФ, състояние след силно повръщане или профузни диарии; комедикация с калий-запазващи диуретици и калиеви препарати.

Нежелани реакции: Световъртеж, главоболие, адинамия, повръщане, хиперкалиемия; при *предозиране* – артериална хипотония, тахикардия. **Противопоказания:** Бременност, деца, повишена чувствителност към сартани.

LOSARTAN – INN (АТС код: C09CA01)

● **Cozaar®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – прах 500 mg в саше за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 2.5 mg/ml, респ. 12.5 mg/5 ml. Опаковката съдържа: полиетиленова бутилка с 200 ml разтворител, саше с лекарството и 10-милилитрова разграфена спринцовка от полипропилен за перорално дозиране. Получената суспензия се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C до 28 дни. ● **Cozaar®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – филм-таблетки по 12.5 (оп. 21 бр.) и 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Hypertonic® 50** ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lorista®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 12.5, 25, 50 и 100 mg (оп. 28 бр.). ● **Losarlen®** ("Екофарм Груп" АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Losartan-Genericon®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 12.5, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Losartan-Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Losartan Potassium Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Losartan-Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. 30 бр.). ● **Lotar®** (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Lozap® 12.5** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 12.5 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Lozap® 50** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Lozap® 100** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Milosartan®** (Фармацевтични заводи Милве АД) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 28 бр.). ● **Rasoltan®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Zatan®** (Софарма АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 33% и $t_{1/2}$ 2 h. Превръща се в 10 до 40 пъти по-активен метаболит с $t_{1/2}$ от 6 до 9 h, което позволява еднократно приемане на ДД. ▲ Лосартан има антихипертензивно действие, свързано с блокиране на АТ₁-рецепторите.

Показания: Лечение на АХ; АХ с ЛКХ; за намаляване на риска от развитие на мозъчен инсулт при пациенти с АХ с ЛКХ; за ренопротекция при болни с ИНЗД и протеинурия; за лечение на диабетична нефропатия с креатининемия и протеинурия при пациенти със ЗД тип 2 и анамнеза за АХ.

Рискова категория за бременност: C (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: По 50 mg p.o./24 h в един прием. При болни с ЧН се използват по-ниски дози.

Взаимодействия: Фенобарбиталът намалява ефекта на лосартана. **Нежелани реакции:** Главоболие, СЧ дискомфорт, артериална хипотония, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лосартан, бременност.

OLMESARTAN MEDOXOMIL – INN (АТС код: C09CA08)

● **Olmedix®** (Zaklady Farmaceutyczne Polpharma SA) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Olimesta®** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 90 бр.). ● **Olmesartan Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Olimestra®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 90 бр.). ● **Olsart®** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Tensar®** (Menarini International Operations S.A.) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Vivactra®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ▼ Олмесартан има сравнително ниска орална бионаличност (25,6%), t_{max} 2 h, СПП 99,7% и $t_{1/2}$ 10 до 15 h. ▲ Той е мощен блокер на АТ₁-рецепторите. Неговият антихипертензивен ефект се проявява около 14 дни след започване на лечението, а максималният ефект се постига след 8 седмици.

Показания: Есенциална хипертония.

Приложение: ☉ *Възрастни.* Препоръчва се лечението да започне с ДД 10 mg олмесартан, със или без храна. При необходимост ДД може да се повиши на 20 mg. МДД е 40 mg. За постигане на по-добро съучастие пациентът трябва да приема таблетките в едно и също време на деня (напр. по време на закуска). Той трябва да измерва сутрин (непосредствено преди приемане на препарата) и вечер (малко преди лягане) артериалното си налягане. ☹ При ПНВ МДД е 20 mg (поради ограничен клиничен опит).

Взаимодействия: Комедикацията с калий-запазващи диуретици, калиеви добавки или хепарин може да доведе до повишаване на серумния калий. При едновременно приложение с диуретици или други АХЛ се засилва действието на олмесартан. НСПВЛ и АТ₁-блокери имат синергичен ефект по отношение намаляването на ГФ и едновременно им приложение не се препоръчва. Освен това НСПВЛ отслабват антихипертензивното действие на олмесартан и други АХЛ.

Антиацидите умерено намаляват оралната бионаличност на препарата. АТ₁-блокери засилват действието и токсичността на лития. Олмесартан няма клинично значим ефект върху изоензимите на CYP450.

Нежелани реакции: Тромбоцитопения; замаяност, световъртеж, главоболие; кашлица; коремна болка, гадене, повръщане; angina pectoris, хипотензия; сърбеж, екзантем, обрив, алергичен дерматит, лицев оток, уртикария, анафилактичен шок; повишени серумни нива на креатинина и уреята и аминотрансферазите; хематурия, остра БН; астения, умора, летаргия, обща слабост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, бременност, лактация.

TELMISARTAN – INN (АТC код: C09CA07)

● **Actelsar**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Micardis**[®] (Boehringer Ingelheim) (не е в наличност) – филм-таблетки 80 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Tanydon**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmark**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmisartan Egis**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmisartan Renantos**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telsart**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки 80 mg (оп. по 28 и 308 бр.). ● **Telmisartan Zentiva**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitan**[®] (Софарма АД) – таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmotens**[®] (Alvogen IP Co S.àr.l.) – филм-таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tezeo**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на блокиране на АТ₁-рецепторите.

Показания: АХ.

Приложение: Предписва се орално. Лечението започва с 20–40 mg в 1 прием. МДД е 80 mg. Терапевтичният ефект на телмисартан се развива след 4–8 седмици. Повишено внимание е необходимо при пациенти с реноваскуларна хипертония, натриев дефицит, намален обем на циркулиращата кръв, митрална или аортна стеноза, обструктивна кардиомиопатия.

Нежелани реакции: СЧ смущения, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, деца <18 г., холелитиаза, чернодробни заболявания (препаратът се елиминира с жлъчката), тежки бъбречни нарушения, първичен алдостеронизъм.

VALSARTAN – INN (АТC код: C09CA03)

● **Cezorin**[®] (Labormed Pharma S.A.) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Diovan**[®] (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки по 40 и 160 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.); перорален разтвор 3 mg/ml – 160 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр., с полипропиленова спринцовка от 5 ml и мерителна чашка от 30 ml). ● **Nortivan Neo**[®] (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ● **Sarteg**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Sartoval**[®] (Тева Фармасютикс Бългрия ЕООД) – капсули по 40 и 160 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 56 и 100 бр.). ● **Valcatuna**[®] (Lab. Liconsa S.A.) – филмирани таблетки 320 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Valsacor**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Valsagen**[®] (Generics Ltd) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 60 бр.). ● **Valsargamma** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филмирани таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Valsalen**[®] („Екофарм Груп“ ЕООД) – филмирани таблетки 160 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Valsarcon**[®] (Фармаконс АД) – филмирани таблетки по 160 и 320 mg (оп. по 30 бр.). ● **Valsavil**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Valtensin**[®] („Актавис“ ЕАД) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 6, 7, 14, 28 и 30 бр.). ● **Valzap**[®] (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ● **Vamadrid**[®] (Lab. Liconsa, S.A.) – филм-таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Vanatex**[®] (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки по 80 и 160 mg (оп. 28 бр.). ● **Vapress**[®] (Medochemie Ltd) – филм-таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Walzera**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▼ Има орална бионаличност 23%, t_{max} 2–4 h, $t_{1/2\alpha}$ <1 h, $t_{1/2\beta}$ 9 h, СПП 94–97% и уринна екскреция в непроменен вид 30%. ▲ Валсартан блокира АТ₁-ангиотензиновите рецептори (които са свързани с хипертензивното действие на АТ II) около 20 000 пъти по-силно в сравнение с АТ₂-рецепторите. Той понижава периферната съдова резистентност и предизвиква вазодилатация. Намалява натриевата задръжка, алдостероновата секреция и съдовата пролиферация. Понижава артериалното налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивният му ефект се проявява 2 h след оралното приложение, а максималният ефект се развива след 4–6 h и продължава 24 h.

Показания: Хипертонична болест.

Рискова категория за бременност: С (I триместър) и D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При клинично стабилни възрастни пациенти терапията започва в първите 12 h след ОМИ с начална доза 2 x 20 mg на ден. Дозата се повишава постепенно средно поне през 2 седмици съответно на 40, 80 или 160 mg валсартан два пъти дневно. Прицелната МДД е 320 mg (респ. 2 x 160 mg), но тя се достига обикновено в продължение на около 3 мес. (в зависимост от поносимостта на болния). (2) Пероралният разтвор Diovan с концентрация 3 mg/ml е предназначен за лечение на деца с АХ на възраст от 6 до 18 г. (ако не могат да приемат таблетките). Системната експозиция и пиковата концентрация на валсартан са съответно около 1.7 пъти и 2.2 пъти по-високи при разтвора в сравнение с таблетките. Началната ДД перорален разтвор Diovan при деца е 20 mg, респ. около 7 ml 0,3%, а МДД е 27 ml (≈ 80 mg).

Взаимодействия: Комедикацията с калий-запазващи диуретици може да предизвика хиперкалиемия.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, повишен риск от развитие на вирусни инфекции и остри КГДП, кашлица, диария, адинамия, синусит, ринит, фарингит, спиналгии, епигастралгии, артралгии; по-рядко – нарушения в съня, обриви, шум в ушите, отслабване на либидото; понижаване стойностите на хемоглобина и хематокрита, неутропения; анемия. При предозиране – хиперкалиемия, хипотензия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към валсартан, бременност, кърмене.

C09D Антагонисти на ангиотензин II₁-рецепторите, комбинации

☞ **Комбинирани АХЛ се приемат орално, обикновено по 1 таблетка сутрин.** Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбинирани АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарствата в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очаквания ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C09DA Сартани и диуретици

CANDESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09DA06)

● **Acrux Plus® 8 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 50 бр.). ● **Acrux Plus® 16 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 бр.). ● **Candecard H® 8 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ● **Candecard H® 16 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ● **Candertan HCT® 8 mg/12.5 mg** (Gedeon Richter HCT) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Candesartan HCT Actavis® 8 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan HCT Actavis® 16 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candertan® HCT Actavis® 32 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 90 и 250 бр.). ● **Candertan® HCT Actavis® 32 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 90 и 250 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 8 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 16 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 32 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 32 mg/25 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HCT Jubilant® 16 mg/12.5 mg** (Jubilant Pharmaceutics nv) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan HCT Jubilant® 32 mg/25 mg** (Jubilant Pharmaceutics nv) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan Ratiopharm® 8 mg/12.5 mg** (Ratiopharm GmbH) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candestar H® 8 mg/12.5 mg** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки, съдържащи кандесартан 8 mg и хидрохлоротиазид 12.5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Candestar H® 16 mg/12.5 mg** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки, съдържащи кандесартан 16 mg и хидрохлоротиазид 12.5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cantab Plus 16 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Cantab Plus 32 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Cazap H® 8 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Cardesart-Co® 8 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Cardesart-Co® 16 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Cazap H® 16 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **CoCandesargen® 8 mg/12.5 mg** (Generics UK Ltd.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **CoCandesargen® 16 mg/12.5 mg** (Generics UK Ltd.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 8 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 16 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 32 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 32 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Repido Plus® 8 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Repido Plus® 16 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Repido Plus® 32 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.).

IRBESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA04)

●**Co-Irbec® 150 mg/12.5 mg** (МС Фарма АД) – таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (тиазиден салуретик) (оп. 28 бр.). ●**Co-Irbec® 300 mg/12.5 mg** (МС Фарма АД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (тиазиден салуретик) (оп. 28 бр.). ●**Co-Irbesan® 150 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ●**Co-Irbesan® 300 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ●**Co-Irbesan® 300 mg/25 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 25 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ●**Converide® 300 mg/12.5 mg** (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салуретик) (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Converide® 300 mg/25 mg** (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 25 mg hydrochlorothiazide (салуретик) (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 300 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 150 mg/12.5 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 300 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Irpezide® 150 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 98 бр.). ●**Irpezide® 300 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 98 бр.). ●**Latokaz® 150 mg/12.5 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ●**Latokaz® 300 mg/12.5 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ●**Latokaz® 300 mg/25 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ●**Teveten Plus® 600 mg/12.5 mg** (Abbott Lab. GmbH) – филм-таблетки, съдържащи 600 mg епросартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.).

LOSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA01)

●**Co-Hypertonic® 50 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Lorista H®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Lorista HD®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Lorista HL®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Losarcon® 50 mg/12.5 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Losarlen H®** ("Екофарм Груп" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Losartan plus ESP Pharma®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ●**Lozap H®** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ●**Rasoltan Plus® 50 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ●**Tores® 50 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Tores® 100 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Tores® 100 mg/25 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Zatan-H® 50 mg/12.5 mg** (Софарма АД) – филм-таблетки, съдържащи 50 mg лосартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10 и 30 бр.).

OLMESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA08)

●**Coolsart® 20 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Coolsart® 20 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Coolsart® 40 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Coolsart® 40 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 20 mg/12.5 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ●**Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 40 mg/12.5 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ●**Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 40 mg/25 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ●**Olmesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 20 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Olmesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 40 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Olmeta Plus® 20 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Olmeta Plus® 20 mg/25 mg**

(Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Olimesta Plus® 40 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Olimesta Plus® 40 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Olmezide Plus® 20 mg/12.5 mg** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Olmezide Plus® 40 mg/12.5 mg** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Vivactra Plus® 20 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ●**Vivactra Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ●**Vivactra Plus® 40 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ●**Vivactra Plus® 40 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.).

TELMISARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA07)

●**Actelsar HCT® 40 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Actelsar HCT® 80 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Actelsar HCT® 80 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Co-Telsart® 40 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ●**Co-Telsart® 80 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ●**Co-Telsart® 80 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ●**Mogilarta® 40 mg/12.5 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ●**Mogilarta® 80 mg/12.5 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ●**Mogilarta® 80 mg/25 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ●**Tanydon HCT® 80 mg/12.5 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Tanydon HCT® 80 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmark Plus® 80 mg/12.5 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmark Plus® 80 mg/25 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmimed Plus® 40 mg/12.5 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmimed Plus® 80 mg/12.5 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmimed Plus® 80 mg/25 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 40 mg/12.5 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 80 mg/12.5 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 80 mg/25 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 40 mg/12.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 80 mg/12.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 80 mg/25 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 40 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 80 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmitan Plus® 40 mg/12.5 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmitan Plus® 80 mg/12.5 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmitan Plus® 80 mg/25 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telmitex® 40 mg/12.5 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ●**Telmitex® 80 mg/12.5 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ●**Telmitex® 80 mg/25 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ●**Telmotens Plus® 80 mg/12.5 mg** (Alvogen IPCo S.àrl.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ●**Telsol Plus® 80 mg/25 mg** (Инбиотех ООД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Tezeo HCT® 80 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Tezeo HCT® 80 mg/25 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.).

VALSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09DA03)

●**Co-Diovan® 160 mg/12.5 mg** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Co-Diovan® 160 mg/25 mg** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Co-Sartoval® 160 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Co-Valsacor® 320 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 320 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 80 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 160 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 160 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsar® 80 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsar® 160 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsartor® 160 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Micardis Plus® 80 mg/12.5 mg** (Boehringer Ingelheim) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Micardis Plus® 80 mg/25 mg** (Boehringer Ingelheim) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Sarteg HCT® 80 mg/12.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Sarteg HCT® 160 mg/25 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valsalen H® 160 mg/25 mg** ("Екофарм Груп" ООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Valsarcon-Co® 160 mg/12.5 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30 бр.). ●**Valsarcon-Co® 160 mg/25 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 80 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 160 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 160 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 320 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 320 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsavil Comp® 80 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 100 бр.). ●**Valsavil Comp® 160 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 100 бр.). ●**Valtensin Plus® 80 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 160 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 160 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 320 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 320 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valzap H® 80 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Valzap H® 160 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Valzap H® 160 mg/25 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Vanatex HCT® 80 mg/12.5 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ●**Vanatex HCT® 160 mg/12.5 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ●**Vanatex HCT® 160 mg/25 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.).

C09DB Сартани и калциеви антагонисти

AMLODIPINE & VALSARTAN (ATC код: C09DB01)

●**Absima® 5 mg/80 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Absima® 5 mg/160 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Absima® 10 mg/160 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Amlodipine/Valsartan Mylan® 5 mg/80 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ●**Amlodipine/Valsartan Mylan® 5 mg/160 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg

валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ● **Amlodipine/Valsartan Mylan® 10 mg/160 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ● **Amlodipine/Valsartan Sandoz® 5 mg/80 mg** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Bevacomb® 5 mg/160 mg** (Actavis Group PTC ehf) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 5 mg/40 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 40 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 10 mg/40 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 40 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 5 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 10 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 5 mg/80 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 5 mg/160 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 10 mg/160 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valtensam® 5 mg/160 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.).

CANDESARTAN & AMLODIPINE (ATC код: C09DB07)

● **Candecard Duo® 8 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 8 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 8 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 8 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 16 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 16 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 16 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 16 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Caramlo 8 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Caramlo 16 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Exforge® 5 mg/160 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. 28 бр.). ● **Exforge® 10 mg/160 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. 28 бр.).

LOSARTAN & AMLODIPINE (ATC код: C09DB06)

● **Tenloris® 50 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан калий и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 50 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан калий и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 100 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 100 mg лосартан калий и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 100 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 100 mg лосартан калий и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.).

OLMESARTAN MEDOXOMIL & AMLODIPINE (ATC код: C09DB02)

● **Tespadan® 20 mg/5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan® 40 mg/5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan® 40 mg/10 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

C09DX Сартани, други комбинации

AMLODIPINE & VALSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09DX01)

● **Exforge HTC® 5 mg/160 mg/12.5 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин, 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 14 бр.).

OLMESARTAN MEDOXOMIL & AMLODIPINE & HYDROCHLOROTHIAZIDE (ATC код: C09DX03)

● **Sevikar HCT® 20 mg/5 mg/12.5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/5 mg/12.5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/10 mg/12.5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/5 mg/25 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/10 mg/25 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 20 mg/5 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/5 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/10 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки,

съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/5 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/10 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

SACUBITRIL & VALSARTAN (АТC код: C09DX04)

● **Entresto® 24 mg/26 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 24 mg и валсартан 26 mg (оп. 28 бр.). ● **Entresto® 49 mg/51 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 49 mg и валсартан 51 mg (оп. по 28 и 56). ● **Entresto® 97 mg/103 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 97 mg и валсартан 103 mg (оп. по 28 и 56). ● **Neparvis® 24 mg/26 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 24 mg и валсартан 26 mg (оп. 28 бр.). ● **Neparvis® 49 mg/51 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 49 mg и валсартан 51 mg (оп. по 28, 56 и 168 бр.). ● **Neparvis® 97 mg/103 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 97 mg и валсартан 103 mg (оп. по 28, 56 и 168 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Активният метаболит на сакубитрил – *сакубитрилат*, блокира ензима *неприлизин* (neprilysin), който разгражда атриалния и мозъчния натриуретичен пептид. Тези пептиди понижават артериалното налягане главно чрез намаляване на кръвния обем. Валсартан блокира АТ II-рецепторите.

Показания: Симптоматично лечение на *възрастни с ХСН с намалена фракция на изтласкване*.

Приложение: Препоръчаната доза Entresto при възрастни е 1 таблетка от 49 mg/51 mg два пъти на ден. При добра поносимост след интервал от 2 до 4 седмици дозата може да бъде удвоена съответно на 97 mg/103 mg два пъти на ден. При пациенти със систолично налягане от 100 до 110 mm Hg лечението започва с ниска доза (24 mg/26 mg два пъти дневно).

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, систолично налягане < 100 mm Hg, плазмени концентрации на калий > 5,4 mmol/l, комедикация с АСЕ инхибитори, комедикация с алискирен при болни със ЗД или УБФ, втори или трети гестационен триместър.

C09X Други АХЛ, действащи върху РААС

C09XA Ренинови инхибитори

ALISKIREN – INN (АТC код: C09XA02)

● **Rasilez®** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки по 150 и 300 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ▲ МПК алискирен се измерват 2 до 3 h след оралното му приложение. Абсолютната бионаличност на този лекарствен продукт е много ниска (2 до 3%). Храни с високо съдържание на мазнини понижават оралната му бионаличност с над 50%. СПП е около 50%, а $t_{1/2}$ е 40 h. Едва 1,4% от абсорбирания продукт се метаболизира в черния дроб при участие на CYP3A4. ▲ Като *инхибира ензима ренин* алискирен потиска РААС и предотвратява превръщането на ангиотензиногена в ангиотензин I. В резултат се понижават серумните концентрации на АТ II. *Предимство на алискирен е, че за разлика от АСЕ инхибиторите и АТ₁-блокери, които повишават плазмената ренинова активност, той понижава тази активност с 60 до 80%.* Същото понижение се наблюдава и при комбинирана терапия с други АХЛ.

Показания: Лечение на АХ (най-често в състава на комбинирана терапия).

Приложение: Препоръчаната ДД алискирен за възрастни е 150 mg, назначена в един орален прием след хранене. МДД е 300 mg. Не се налага намаляване на ДД при бъбречно или чернодробни увреждане и при ПНВ.

Взаимодействия: Допуска се, че индуктори на Р-гр (рифампицин, фитопродукти на жълтия кантарион) биха могли да понижат неговата орална бионаличност. Алискирен не инхибира изоензимите на CYP450. При едновременното му приложение с фуросемид, АУС и МПК на този бримков диуретик се понижат съответно с 28 и 49%. Затова се налага стриктно проследяване на диуретичния ефект на фуросемид. При ПНВ комбинирането на алискирен с НСПВЛ може да влоши бъбречната функция. Едновременното прилагане на калий-запазващи диуретици или калиеви добавки може да повиши серумните калиеви нива.

Нежелани реакции: Диария, обрив, ангиоедем (много рядко), незначително повишение на серумния калий, единични случаи на остра БН при рискови пациенти. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към активния компонент или някое от помощните вещества; втори и трети гестационен триместър; комедикация с мощни ефлуксни Р-гликопротеинови инхибитори (циклоспорин, верапамил, хинидин); кърмене. Не се препоръчва употребата на алискирен при лица под 18 г. поради липса на клинични данни за безопасност и ефикасност.

ALISKIREN & AMLODIPINE (АТC код: C09XA53)

● **Rasilamlo®** (Novartis Europharm Ltd.) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). В 1 таблетка се съдържат: алискирен – 150 mg и амлодипин – 5 mg. Показан при АХ.

C10 АНТИДИСЛИПИДЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА

C10A Модифициращи липидите лекарства

☞ Преди започване на антидислипидемичната терапията пациентът трябва да се постави на стандартна диета, понижаваща холестерола, и да продължи да спазва същата диета по време лечението с антидислипидемичния продукт. Най-общо антидислипидемичната стратегия се определя от плазмените нива на общия холестерол (табл. C2) :

Таблица C2. Антидислипидемичната стратегия според холестеролемиите

Под 5.2 mM	Нормални нива	➤ Контрол през 5 г.
5.2–6.2 mM	Гранично високи нива	➤ Без РФ: контрол през 1 г., плюс диета При наличие на ИБС и/или РФ: анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия
Над 6.2 mM	Високи нива	➤ Контрол през 6–8 мес. с анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия

C10AA Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици)

☞ Статините са **най-ефективните антидислипидемични лекарства**. Те блокира HMG-CoA редуктазата и потискат синтеза на холестерол и LDL. Понижават серумните нива на триглицеридите и повишават тези на HDL. Стимулират регресията на атероматозните плаки и намаляват склонността им към руптуриране. Терапевтичният ефект се проявява след двуседмично лечение и достига максимум след 4 седмици, като болните трябва да спазват подходяща диета. Изключително рядко (1:1 млн.) могат да проявят хепатотоксичност. *Не се развива толеранс* при продължителна статинова терапия. Антидислипидемичният ефект на статините е малко по-силен, ако ДД се приема вечер в сравнение със сутрин, което е свързано с циркадианния ритъм в холестероловия биосинтез.

☞ **Използването на статини намалява случаите на ОМИ и мозъчен инсулт и леталитет, свързан с тях. Статини са необходими още на пациенти с коронарен байпас.** При продължителна терапия със статини наред със СС статус на пациента се препоръчва периодичен контрол на функциите на черния дроб, бъбреците, нервната и мускулната система. Необходимо е мониториране на серумните нива на КФК, за да се предотвратят миопатични НЛР. Ако повишението на трансминазите надхвърли 3 пъти горната граница на нормата и персистира, се препоръчва намаляване на ДД статин и/или спиране на терапията. Статините трябва да се прилагат много внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Повишено внимание е необходимо при използване на статини от пациенти с наличие на предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. Серумните нива на КФК трябва да бъдат измерени преди началото на статиновото лечение при данни или съмнение за УБФ, хипотиреоидизъм, анамнеза за наследствени заболявания на скелетните мускули и черния дроб, а също при данни за консумация на големи количества алкохол. Лечение със статини не трябва да започва, ако изходните нива на серумната КФК са значително повишени (> 5 пъти над нормата). КФК не трябва да се изследва при наличие на вероятна алтернативна причина за нейното повишаване. Препоръчителен е също периодичен контрол на кръвната захар и гликирания хемоглобин.

☞ В резултат на мета-анализи от дългогодишни клинични изследвания върху статините **FDA (2012) прави следните изводи:** (1) Поради изключително редките случаи на хепатотоксичност (средно 1:1 000 000), свързана с приемането на статини, следва да отпадне препоръката за честото рутинно мониториране на чернодробните ензими. (2) Продължителната терапия със статини се свързва с повишаване на гладно серумните глюкозни нива, както и на гликирания хемоглобин; в 9 до 13% от наблюдаваните случаи нараства диабетогенния риск, като много по-висок в сравнение с плацебо е той при розувастатин. (3) Статините, макар и рядко, могат да предизвикат обратими симптоми на когнитивни нарушения (загуба на памет, амнезия, конфузии), налагащи прекратяване на терапията с тях. (4) Ловастатин е субстрат на CYP3A4 с доказана висока чувствителност *in vivo* към този клас изоензими. Комедикацията със силни инхибитори на CYP3A4 (антиретровирусни лекарства и др.) значително засилва риска от развитие на тежки НЛР (миопатия и/или рабдомиолиза) при ловастатинова терапия. Това може да изисква неговата замяна с друг статини или намаляване на ДД. Рискът е много по-голям при УЧФ и алкохолизъм.

☞ От друга страна обаче японски автори – *Okuyama et. al. (2015)* считат, че **съвременната терапевтична фармакотерапия със статини трябва да бъде критично преоценена**. Те посочват, че дълготрайното приемане на статини в перспектива може да причини калцификация на коронарните и другите кръвоносни съдове чрез изчерпване на коензим Q₁₀, инхибиране синтеза на селен-съдържащи протеини (глутатион пероксидаза) и други механизми. Това би могло да увеличи възможността за развитие на кардиомиопатии и застойна СН. Безспорно е, че критичните оценки са винаги полезни. Класически е случаят с таргетните стойности на артериалното налягане при пациенти с АХ. Тези стойности бяха преоценени. В същото време обаче редица клинични изпитвания недвусмислено доказват, че **статиците намаляват смъртността от ОМИ**, т.е. благоприятно повлияват острата коронарна патология, вероятно като стабилизират атероматозните плаки. Високите дози статини намаляват също случаите на вътрестентово рестенозиране...

ATORVASTATIN – INN (ATC код: C10AA05)

●Amicor® (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ●Aragil® (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ●Astator® (Miklich Lab. S.L.) – филм-таблетки по 30, 60 и 80 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●Atorgamma® (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●Atorgen® (Generics Ltd) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●Atoris® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 10, 20, 30, 40, 60 и 80 mg (оп. по 14, 30, 60 и 90 бр.). ●Atorva® ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ●Atorvastatin AL® (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●Atorvastatin Aurobindo® (Aurobindo Pharma

Ltd) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvastatin Billev®** (Billev Pharma ApS) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvastatin Ecopharm®** (Екофарм Груп АД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Atorvastatin Genericon®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ● **Atorvastatin Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvin®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Atorvistat®** (Унифарм АД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 30 бр.). ● **Atorvistat K®** (Унифарм АД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 30 бр.). ● **Avanor®** (Тева Фармасюткълс България ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Calipra®** (Alkaloid-NT d.o.o.) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ● **Gletor®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 56 бр.). ● **Larus®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 и 200 бр.). ● **Sortis®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 30, 50 и 56 бр.); таблетки за дъвчене по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Torvacard Zentiva®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 30, 90 и 100 бр.). ● **Torvalipin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Torvazin®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Tulip®** (Lek Pharmaceuticals d.d.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има бърза резорбция след р.о. приложение, СПП 98%, t_{max} 1–2 h, $t_{1/2}$ 14 h и уринна екскреция в непроменен вид само 2%. ▲ Аторвастатин блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол и LDL. Понижава серумните нива на холестерол и триглицериди, а повишава тези на HDL.

Показания: Първична хиперхолестеролемия, вкл. фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготна форма), или смесена хиперлипидемия; дисбета-липопротеинемия, ако ефектът от диетата и другите нефармакологични средства е незадоволителен; хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: вж. табл. С3.

Таблица С3. Фармакологични особености на статините

Статини	ДД р.о.	Понижаване на LDL	Повишаване на HDL
Atorvastatin (субстрат на CYP3A4)	10–80 mg	29–50%	2–8%
Fluvastatin (субстрат на CYP2C9)	40–80 mg	21–34%	3–9%
Lovastatin (субстрат на CYP3A4)	10–80 mg	24–40%	7–10%
Pravastatin (не е субстрат на CYP450)	10–40 mg	18–37%	5–15%
Rosuvastatin (субстрат на CYP2C9)	10–40 mg		
Simvastatin (субстрат на CYP3A4)	10–40 mg	23–46%	6–12%

Взаимодействия: Аторвастатин и симвастатин засилват антикоагулантния ефект на варфарин и кардиотоничната активност на дигоксин. Аторвастатин се метаболизира при участие на CYP3A4. Затова при комедикация с ензимни инхибитори (антимикотични азоли, кларитромицин, макролиди, протеазни инхибитори, циклоспорин, гемфиброзил) се повишават плазмените нива на статините и нараства рискът от развитие на миозит.

Нежелани реакции: Назофаринит, фаринго-ларингеална болка, констипация, флатуленция, гадене, гастралгия, диспепсия, диария, главоболие, миалгия, артралгия, спиналгия, мускулни спазми, шум в ушите, замъглено зрение, епистаксис, нарушения в съня, депресия, сексуални нарушения, периферна невропатия, тендинитопатия, миозит, рабдомиолиза; повишение на серумните нива на креатинкиназата и трансминазите, хипер- или хипогликемия.

Противопоказания: ЧН, активно чернодробно заболяване, неизяснено персистиращо увеличение на трансминазите, заболяване на скелетната мускулатура, бременност, лактация, жени репродуктивна възраст (ако не ползват сигурна контрацепция).

FLUVASTATIN – INN (АТС код: C10AA04)

● **Fluvachol®** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Fluvastat®** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Fluvastatin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Lescol®** (Novartis Pharma GmbH) – капсули 40 mg (оп. 28 бр.). ● **Lescol XL®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 28 бр.). ▼ Флувастатин има орална бионаличност около 24%, СПП >98%, $t_{max} \leq 1$ h и $t_{1/2}$ 1,2 h. Той претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм. Флувастатин и метаболитите му се екскретират предимно с жлъчката (90%) и в много по-ниска степен (около 10%) – с урината. ▲ Флувастатин избирателно потиска HMG-CoA редуктазата в хепатоцитите. Този ключов ензим превръща HMG-CoA в мевалоната киселина, която е прекурсор на стеролите, респ. на холестерола. Флувастатинът понижава плазмените нива на холестерол, LDL и триглицериди.

Показания: Хиперхолестеролемия (тип IIa); хиперхолестеролемия, придружена от хипертриглицеридемия (тип IIb).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Платовидно изразен терапевтичен ефект се наблюдава в повечето случаи след 8-седмично лечение с флувастатин в ДД 40 mg, приета вечер преди лягане. Флувастатинът се отличава с добра поносимост дори при продължително лечение в ДД 80 mg. С помощта на препарата се осигурява мощен атерогенен контрол върху множество липидни параметри.

Взаимодействия: Предимство на флувастатина е, че той се метаболизира чрез изоензима CYP2C9, който участва в метаболизма на значително по-малък брой лекарства в сравнение с CYP3A4. По тази причина възможните нежелани взаимодействия са по-малко в сравнение с други статини.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, безсъние, гадене/повръщане, диспепсия/запек, флатуленция, коремни болки, спиналгия, миалгия, артропатия, грипоподобни симптоми, хепатит, миозит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; чернодробна и БН; бременност, кърмене; миопатия, повишаване на креатинфосфокиназната активност.

LOVASTATIN – INN (АТС код: C10AA02)

●**Holetar**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.); таблетки 80 mg (оп. по 14 и 28 бр.).
●**Lipopres**[®] (Акавис ЕАД) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ●**Medostat**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки 20 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▼ В организма се хидролизира до активен метаболит. Има СПП 95%. Елиминира се 10% с урината и 83% с фекалиите. Метаболизира се при участие на CYP3A4. ▲ Ловастатин блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол.

Показания: Хиперхолестеролемия тип IIa и тип IIb.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва с ДД 10–20 mg в 1 прием (обикновено вечер по време на хранене). ДД се повишава през интервали от 6–8 седмици. МДД е 80 mg.

Взаимодействия – вж. Atorvastatin по-горе.

Нежелани реакции: Абдоминални болки, диария/запек, гадене, миопатия, рабдомиолиза (по-често при комедикация с гемфиброзил или никотинова киселина). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ловастатин, бременност, деца, значително повишаване на серумните аминотрансферази и КФК, ЧН.

PRAVASTATIN – INN (АТС код: C10AA03)

●**Pravastatin Unipharm**[®] (Унифарм АД) – таблетки 10 и 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ●**Pravastatin Tchaikapharma**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ▼ Има ниска орална бионаличност (17%), $t_{1/2}$ 2 h и t_{max} 60–90 min. Метаболизира се в черния дроб без участие на CYP450. ▲ Правастатин блокира на HMG-CoA редуктазата, представляваща скоростлимитиращият ензим в биосинтеза *de novo* на холестерол. Правастатин е единственият засега хидрофилен статин, който благоприятства за нормалното развитие на гладкомускулните клетки. Заздравява холестероловите плаки. Намалява значително (с 61%) тромбообразуването и риска от развитие на ангинозни пристъпи при пациенти с ИБС. Терапевтичният му ефект се наблюдава след 10–14 дни, а максималният ефект се развива след около 1 мес.

Показания: Хиперхолестеролемични пациенти с ИБС, АХ, МСБ, ЗД; дислипидемия; първична хиперхолестеролемия.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Правастатин се приема в ДД 10–20 mg 1 път на ден обикновено вечер преди лягане. ДД може да се раздели също и на два приема – сутрин и вечер.

Нежелани реакции (> 2% от случаите): Повръщане, диария/констипация, коремни болки, метеоризъм, миалгия, ринит, главоболие, главозамайване, отпадналост, некордиална гръдна болка, обриви, повишаване плазмените стойности на КФК, миозит, замъглен визус. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на правастатин, бременност, кърмене, тежко УЧФ, персистиращо повишение на серумните аминотрансферазите.

ROSUVASTATIN – INN (АТС код: C10AA07)

●**Crestor**[®] (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 28 бр.). ●**Neoroso**[®] (MC Фарма АД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.). ●**Romazic**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Rosistat**[®] ("Екофарм Груп" АД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ●**Rossta**[®] ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Rosucard**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 84 и 90 бр.). ●**Rosulip**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ●**Rosuvastatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 28, 30 и 60 бр.). ●**Rosuvastatin Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ●**Rosuvastatin KRKA**[®] (KRKA d.d.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20, 30 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ●**Rosuvastatin Momaja**[®] (Momaja s.r.o.) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 90 бр.). ●**Rosuvastatin Ratiopharm**[®] (Ratiopharm GmbH) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 28, 30, 43, 50 и 60 бр.). ●**Rosuvastatin SPM**[®] (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Rosuvastatin Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosuvistat**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 30 и 50 бр.). ●**Roswera**[®] (KRKA d.d.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20, 30 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ●**Rovasta**[®] (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 20, 28, 56 и 60 бр.). ●**Starcrest**[®] (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 28 и 30 бр.). ●**Surval**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 28 и 30 бр.). ●**Suzastor**[®] (Lek Pharmaceuticals d.d.) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Tintaros**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Vosustat**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Zaranta**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и

96 бр.). ▼ Има СПП 90%. Метаболизира се при участие на CYP2C9, подобно на флувастатин. ▲ Представява блокатор на HMG-CoA редуктазата.

Показания: Първична хиперхолестеролемия (тип IIa, вкл. хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) и смесена дислипидемия тип IIb в съчетание с подходяща диета, ако резултатът от последната и физическите упражнения, е незадоволителен.

Приложение: Преди започване на терапията пациентът се поставя на стандартна хипохолестеролемична диета, която трябва да продължи и по време на лечението. Препоръчаната начална ДД е 10 mg (обикновено вечер) в 1 прием, със или без храна. При необходимост след 4 седмици ДД може да се удвои. МДД rosuvastatin е 40 mg. Към нея може да се премине само, ако резултатът от терапията с 20 mg/24 h има слаб ефект, напр. при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

Взаимодействия: Розувастатинът се метаболизира чрез изоензима CYP2C9, който участва в метаболизма на значително по-малък брой лекарства в сравнение с CYP3A4. По тази причина възможните нежелани взаимодействия са по-малко в сравнение с други статини.

Нежелани реакции: Главоболие, астения, световъртеж, гадене, коремни болки, миалгия, миопатия (рядко), хипергликемия (рядко). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към статини, активно чернодробно заболяване (вкл. неочаквани продължителни повишения на серумните трансаминази), КК <30 ml/min, миопатия, комедикация с циклоспорин (поради 7-кратно повишаване на стойностите на AUC на статина), бременност, кърмене. Клиничният опит е ограничен с малък брой деца ≥ 8 г. с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; rosuvastatin не се препоръчва при деца.

SIMVASTATIN – INN (ATC код: C10AA01)

● **Neosimva®** (Нео Баканика ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ● **Simvacor®** ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **SimvaHexal®** (Hexal AG) – филм-таблетки по 10, 20, 30 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Simvastatin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 10, 20, 40 mg (оп. по 10, 14, 28, 20, 50 и 100 бр.). ● **Simvastatin AL®** (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Simvastatin Genericon®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Simvastatin Medica®** (Медика АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30). ● **Simvastatin Ozone®** (Labomed Pharma S.A.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28). ● **Simvastatin Teva Pharma®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Vabadin®** (Berlin-Chemie Menarini) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Vasilip®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28 и 90 бр.). ● **Zeplan®** (Gedeon Richter Romania SA) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zocor®** (Мерк Шарп и Доум България) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zocor Forte®** (Мерк Шарп и Доум България) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zostatin®** (Адифарм ЕАД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▲ Блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол.

Показания: Хиперхолестеролемия (тип IIa) и хиперхолестеролемия, придружена от хипертриглицеридемия (тип IIb).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД е 5–10 mg. Тя се назначава вечер в 1 прием. МДД е 40 mg.

Взаимодействия: Симвастатин повишава сравнително слабо плазмените нива на дигоксина. Оралната бионаличност на симвастатин намалява при едновременното му приемане с холестирамин* или колестипол*. За да се избегне това нежелано взаимодействие симвастатин трябва да се приема 1 h преди или 4 h след йонообменната смола. Симвастатин се метаболизира при участие на CYP3A4.

Нежелани реакции: Метеоризъм, гадене, обстипация, главоболие, умора, кожни обриви, преходно повишаване на плазмените концентрации на трансаминазите и КФК, миопатия (рядко при комедикация с имуносупресори). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, ЧН, повишаване на серумните трансаминази, бременност, деца.

C10AB Фибрати

CIPROFIBRATE – INN (ATC код: C10AB08)

● **Lipantor®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – капсули 100 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 17 h. ▲ Потиска синтеза на холестерол и триглицериди. Понижава нивото на атерогенните липопротеини (VLDL и LDL). Потиска тромбоцитната агрегация.

Показания: Хиперхолестеролемия (тип IIa), ендогенни хипертриглицеридемии у възрастни – изолирана (тип IV) и асоциирана (тип IIb и тип III).

Приложение: Ципрофибратът се назначава орално в ДД 100 mg в 1 прием.

Взаимодействия: При комедикация с други фибрати или с инхибитори на HMG CoA-редуктазата нараства рискът от развитие на мускулни НЛР. Ципрофибрат засилва ефекта на антикоагулантите.

Нежелани реакции: Миалгии, хиперестезия, мускулна слабост; рядко – рабдомиолиза, диспептични нарушения, повишаване на плазмените нива на аминотрансферазите, кожни обриви. **Противопоказания:** Чернодробна и БН, бременност, кърмене, свръхчувствителност към фибрати.

FENOFIBRATE – INN (ATC код: C10AB05)

●**Fenolip**[®] (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули 160 mg (оп. по 30, 50 и 60 бр.). ●**Fibranor**[®] (Тева Фармасютикс ЕООД) – филмирани таблетки по 160 и 200 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Lipanthyl 200M**[®] (Abbott Products SAS) – капсули 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lipanthyl 267M**[®] (Laboratoires Fumier SAS) – капсули 267 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ●**Lipanthyl Supra**[®] (Abbott Products SAS) – таблетки 160 mg с изменено освобожаване (оп. по 15 и 30 бр.). ▼ Фенофибратът е *предлекарство*, което в черния дроб се превръща във фенофибринова киселина. Има t_{max} 5 h, $t_{1/2}$ 20 h и ТПК 15 mcg/ml. ▲ Фенофибрат понижава плазмените концентрации на холестерол с 20–25% и на триглицериди с 40–50%. Потиска естерификацията на мастните киселини и намалява образуването на атерогенни липопротеини (VLDL и LDL). Потиска тромбоцитната агрегация. Намалява плазмените нива на апопротеин В (главен липопротеин в LDL и VLDL) и увеличава тези от група А1. Понижава серумните нива на триглицериди.

Показания: Хиперхолестеролемия тип IIa, ендогенни хипертриглицеридемии – тип IIb, III и IV.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На *възрастни* обикновено фенофибрат се предписва в ДД от 160 до 200 mg в 1 прием по време на хранене. При УБФ ДД фенофибрат се намалява.

Взаимодействия: Фенофибрат потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти поради изместването им от плазмените протеини.

Нежелани реакции: Преходни диспептични нарушения и повишена активност на чернодробните ензими (отзвучаващи след намаляване на дозата); миалгия; рядко – световъртеж, обриви, главоболие. **Противопоказания:** Тежка форма на чернодробна и БН, панкреатит, фотоалергични или фототоксични реакции по време на терапията, заболявания на жлъчния мехур.

C10AX Други препарати, понижаващи холестерола и триглицеридите

1. Лекарствени продукти

ALIROCUMAB – INN (АТС код: C10AX14)

●**Praluent**[®] (Sanofi-Aventis Group) – инжекционен разтвор 75 mg/1 ml и 150 mg/1 ml в предварително напълнени писалки/спринцовки (оп. по 1, 2 и 6 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Алирокумаб има *дълъг $t_{1/2}$ (17 до 20 дни)*. ▲ Алирокумаб селективно инхибира специфичен протеин, наречен PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9). PCSK9 се свързва с LDL-рецепторите, локализиращи върху повърхността на хепатоцитите и конкурира с циркулиращия в кръвта LDL-холестерол. Поради това при блокиране на PCSK9 плазмените нива на LDL-холестерол се понижават.

Показания: За лечение на *възрастни* с първична хетерозиготна и нефамилна или смесена дислипидемия като допълнение на диетата в следните случаи: а) в комбинация със статин или статин с други антидислипидемични средства, при които не могат да бъдат постигнати таргетните стойности на холестерол с МДД статин; б) самостоятелно или в комбинация с други антидислипидемични, при болни с непоносимост или противопоказания към статини.

Приложение: Алирокумаб се инжектира *подкожно в областта на корема, бедрото или мишницата през интервали от две седмици*. Препоръчваната начална доза обикновено е 75 mg/14 дни, но при висок плазмен холестерол може да се започне със 150 mg/2 седмици. Ако желаният клиничен отговор не се получи след 4 седмици, дозата следва да се коригира.

Нежелани реакции (наблюдвани при 1% до 10% от случаите): Фарингит, хрема, бронхит, кашлица, сърбеж, уроинфекции, диария; болка и зачервяване в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или помощните вещества.

EVOLOCUMAB – INN (АТС код: C10AX13)

●**Repatha**[®] (Amgen Europe B.M.) – инжекционен разтвор 140 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Еволокумаб е МAB. Той отслабва активността на ензима PCSK9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кexин тип 9), повишаващ плазмените нива на LDL-холестерола.

Показания: (1) При *възрастни с първична хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия*, като допълнителна терапия към диетата: а) в комбинация със статин или статин и други антидислипидемични продукти при пациенти, които не могат да достигнат таргетните нива на холестерол с МДД; б) пациенти с непоносимост към статини или противопоказания за използването им. (2) *Възрастни и деца над 12 г. с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия* в комбинация с други антидислипидемични.

Приложение: Еволокумаб се инжектира *подкожно в областта на корема, бедрото или рамото*. Препоръчваната доза е 140 mg/14 или 420 mg/28 дни. Ако не се постигне терапевтичен ефект след 12-седмично лечение и при добра поносимост, се преминава на 420 mg/14 дни. Пациентите могат да се обучат на самостоятелно подкожно инжектиране.

Нежелани реакции: Назофарингит, спиналгия, артралгия, инфекции на ГДП, грипозни симптоми.

EZETIMIBE – INN (АТС код: C10AX09)

●**Coltawn**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки 10 mg (оп. 30 бр.). ●**Ezen**[®] (Zentiva K.S.) – таблетки 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Ezetimibe Uriach**[®] (J. Uriach y Compania S.A.) – таблетки 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 98 бр.). ●**Ezetrol**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Lipobon**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 10 mg (оп. по 10, 60 и 90 бр.). ▼ Има бърза резорбция в СЧТ, СПП 99.7% и значителен енетерохепатален кръговрат. ▲ Ezetimibe се локализира на повърхността на ресничките на тънкото черво и селективно инхибира чревната резорбция на холестерол и на структурно близки на холестерола фитостероли.

Показания: В комбинация със статини Ezetimibe е показан при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са добре контролирани само с тях. В този случай той се прилага с подходяща диета. Използва се и като адювантна монотерапия при пациенти с първична хиперхолестеролемия, ако статините са противопоказани или не се понасят добре. Показан е още като адювантна терапия към диетата на пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия (фитостеролемия).

Приложение: Предписва се по 10 mg на ден в 1 прием. Може да се приема по всяко време на денонощието, със или без храна. По време на терапията трябва да се спазва подходяща диета за понижаване на липидите. Когато ezetimibe се добавя към статинов препарат, последният се прилага в обичайната ДД или във вече утвърдена по-висока ДД. Ако ezetimibe се прилага в комбинация със холестирамин* или коlestипол*, той трябва да се приема поне 2 h преди или 4 h след йонообменната смола. Не е необходимо коригиране на ДД ezetimibe при ПНВ. При деца на възраст от 9 до 17 г. също не се налага коригиране на ДД, но клиничният опит все още е ограничен и лечението с ezetimibe не се препоръчва. Не се коригира ДД при пациенти с бъбречно или леко УЧФ.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, болки в корема, флатуленция, диария или запек, гадене, миалгия; много рядко – тромбоцитопения, обрив, ангиоедем, панкреатит, хепатит, холелитиаза, повишаване на КФК.

Противопоказания: Свръхчувствителност към лекарствения продукт, бременност, кърмене, активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансминази.

EZETIMIBE & SIMVASTATIN (АТС код: C10AX00)

● **Cardecta® 10 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/20 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 20 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/40 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 40 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/80 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 80 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/10 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/20 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 20 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/40 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 40 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/80 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 80 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.).

Показания: Допълнителна терапия към диетата при пациенти с: а) първична хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, когато контролът само с ezetimibe или статин е недостатъчен; б) хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Приложение: ① При *хиперхолестеролемия* обичайната ДД е от 10/20 mg до 10/40 mg, приета еднократно вечер. Доза от 10/80 mg се препоръчва на пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок СС риск. ② При *хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия* препоръчаната ДД варира от 10/40 mg до 10/80 mg. В случай на комедикация с колестирамин* или коlestипол*, Inegy трябва да се приема най-малко 2 h преди или 4 h след тях в доза, не по-голяма от 10/20 mg. При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол* или ниацин*, ДД Inegy не трябва да е поревишават 10/10 mg. Не се налага титриране на ДД при ПМВ, болни с лекостепенно УЧФ и болни с умерено УБФ.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките му, активно чернодробно заболяване, бременност, кърмене, деца (поради липса на данни), комедикация с мощни СYP3A4 инхибитори (итраконазол, кетоконазол, еритромицин*, кларитромицин, телитромицин, нефазодон*, индинавир, нелфинавир, ритонавир).

2. ХД, съдържащи полиненаситени есенциални омега-3 мастни киселини

ESKIMO-3® («Хелсон» ООД) – капсули 500 mg и флакони 105 ml. ХД. Получава се от тъканите (но без черния дроб) на дълбоководни морски риби. Стандартизиран е по отношение съдържанието на *полиненаситени омега-3-мастни киселини* (ейкозапентанова и докозахексанова). Към всяка капсула е добавен 4,5 mg токоферол. ▲ *Ейкозапентановата киселина се конкурира с арахидоновата киселина за липоксигеназата и циклооксигеназата*. В резултат в организма се синтезират слабо инфламатогенни левкотриени, слабо активният тромбосан А₂ и мощният тромбоцитен антиагрегант PGI₂. ESKIMO-3 понижава серумните нива на триглицериди с 64%, холестерол с 8% и фибриноген с 23%. Той понижава диастоличното налягане с 9% и леталитета след прекаран миокарден инфаркт с 29%. Помощно средство при ИБС, дерматози, артрози, колагенози, остеопороза, псориазис. Приема се *орално по време на хранене* в доза 3 капсули 1–3 пъти на ден. При хиперлипидемия или възпалителни ставни заболявания ДД е 9 капсули (= 5 ml).

OMACOR® (C10AX00) (Pronova BioPharma AS) – меки капсули 1000 mg в бутилки от високоплътностен полиетилен (оп. по 28, 60, 100 и 280 бр.). Съдържа естери на *полиненаситените есенциални омега-3-мастни киселини* (ейкозапентанова и докозахексанова). При *хипертриглицеридемия* лечението започва с 2 x 1 капсула на ден *след хранене*. Ако не се получи адекватен отговор след 3–4 седмици ДД може да бъде удвоена (4 x 1 капсула на ден). *Адювантна профилактика след ОМИ* – по 1 капсула на ден.

VISILIFE HEALTH® (Vitaslim) – капсули 30 (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща богато на омега-3 *полиненаситени мастни киселини* масло, извлечено от крил (*дълбоководни антарктически скариди*) плюс високоефективния антиоксидант астаксантин. Спмага за нормализиране на серумния холестерол. Приема се по време или малко след хранене в доза за възрастни 2 капсули 2 пъти на ден през първите 2 до 4 седмици, след което се преминава на ПД от 1–2 капсули дневно в продължение поне на 3 мес.

3. Други ХД, подобряващия липидния статус

ACUTIL® (Efamol Ltd.) – капсули 900 mg (оп. 30 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа: рибео масло – 500 mg, омега-3 мастни киселини (докозахексаенова и ейкозапентаенова) – 350 mg, екстракт от листата на *G. biloba* – 60 mg, фосфатидилсерин – 15 mg, токоферол – 5 mg, фолиева киселина – 0.25 mg и цианокабаламин – 5 mcg. Подпомага за доброто състояние на ССС, имунната система и мозъка. Допринася за намаляване чувството на отпадналост и умора. Защишава клетките от оксидативен стрес. Препоръчителната ДД за ПНВ е една капсула, приета по време или непосредствено след хранене, с безалкохолни напитки. Акутил може да се приема продължително време. Той не замества рационалното хранене. Противопоказан е при свръхчувствителност към някои от съставките (Съдържа алергени на соята и рибата).

LECITHIN

● **Liponorm®** (Inbiotech) – гранули във флакони по 50 g, плюс дозироваща лъжичка с вместимост 5 ml. ХД, съдържаща *соев лецитин* с 95% съдържание на *фосфолипиди* (23% фосфатидилхолин, 14% фосфатидилинозитол, 20% фосфатидилетаноламин и др.). ▲ Фосфолипидите се включват в мембранната структура на хепатоцитите. Liponorm засилва обменните процеси в черния дроб и неговата детоксична функция. Отслабва тромбоцитната агрегация. Подобрява липидния статус.

Показания: Остри и хронични хепатити, токсично-метаболически увреждания и/или мастна дегенерация на черния дроб (стеатоза); *дислипидемия*, *хиперхолестеролемия*; ИБС, МСБ; отслабване на зрението; за профилактика на диабетични съдови усложнения; подагра; дълготрайна плодово-зеленчукова диета с цел отслабване.

Приложение: Започва се с ДД 2 g (=1 дозироваща лъжичка) орално. Гранулите се разбъркват във вода, плодов сок, мляко или се поръсват върху храната. МДД Liponorm за възрастни е 6 g.

OMEGA 3-6-9® (Sopharma AD – Jamieson Lab.) – капсули (оп. 80 бр.). ХД, съдържаща специално селектирани и комбинирани полиненаситени омега мастни киселини (линоленова, ейкозопентенова, дикосафененова, олеинова) и токоферол, извлечени от студено пресовани лен, пореч и риба. Подпомага за доброто състояние на ССС, имунната система, мозъка и ставите. ДД за възрастни е 1 капсула.

PECTIVIT-C® (Томил херб ООД) – таблетки (оп. 60 бр.), съдържащи по 300 mg ябълков пектин и 30 mg витамин С. ХД. Пектинът *прекъсва ентерохепаталната рециркулация на жлъчни киселини и понижава плазмените нива на холестерол*. Витамин С действа *антиоксидантно*. Показан при хиперхолестеролемия; ентерити, колити, диария; хепатити; наднормена т. м. Приема се *орално преди хранене* в доза 2 таблетки 3 пъти на ден.

C10B Модифициращи липидите лекарства, комбинации

C10BA HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с други модифициращи липидите продукти

EZETIMIBE & ATORVASTATIN (ATC код: C10BA05)

● **Atozet® 10 mg/10 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/20 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/40 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 40 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/80 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 80 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). Продуктите са показани като допълнителна терапия към диета при възрастни с хетерозиготна хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия. Подходящи са при болни с недостатъчно добър контрол на липидния статус със статинова монотерапия или вече успешно лекувани с комбинация от статини и езетимиб. Диапазонът на ДД варира от 10 mg/10 mg до 10 mg/ 80 mg. ДД се назначава в един прием по всяко време на деня (независимо от храненето). Тя се определя след първоначално титриране. Атозет трябва да се прилага ≥ 2 h преди или ≥ 4 h след приема на йнобемни смоли (колестипол®, колестирамин®). При ПНВ, а също при УБФ не се налага корекция на ДД. При тежко УЧФ Атозет е противопоказан.

FENOFIBRATE & SIMVASTATIN (ATC код: C10BA04)

● **Cholib® 145 mg/20 mg** (Abbott Healthcare SAS) – филм-таблетки, съдържащи фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Cholib® 145 mg/40 mg** (Abbott Healthcare SAS) – филм-таблетки, съдържащи фенофибрат 145 mg и симвастатин 40 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). В съчетание с подходяща диета и умерени физически упражнения благоприятно повлиява хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията при възрастни пациенти със смесен тип дислипидемия и намалява СС риск. Приема се в ДД 1 таблетка с чаша вода или плодов сок (без сок от грейпфрут), вкл. при ПНВ. Може да предизвика хиперкреатининемия, инфекции на ГДП, тромбоцитемия, главоболие, повръщане, диария, повишаване серумните нива на аминотрансферазите, анемия. **PRC X. LRC L3.** Противопоказан при КК < 60 ml/min.

ROSUVASTATIN & EZETIMIBE (ATC код: C10BA06)

● **Rosulip plus® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Rosulip plus® 20 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 20 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Rosulip plus® 40 mg/10 mg** (Egis

Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Zenon® 10 mg/10 mg®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 10 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). ●**Zenon® 10 mg/20 mg®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 20 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). ●**Zenon® 10 mg/40 mg®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 40 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). Продуктите са показани като добавка към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия (без фамилен хетерозиготен) при възрастни пациенти, адекватно контролирани с едновременно приемане на розувастатин и езетимиб в същите дози, като тези във фиксираната комбинация. Препоръчаната ДД е 1 капсула, приета 2 h ≥ преди или 4 h ≥ след прием на секвестрант на жлъчни киселини. При пациенти > 70 г. или болни с умерено УБФ се препоръчва лечението да започне с ниска ДД (отговаряща на 5 mg розувастатин). Не е необходима корекция на ДД при леко УЧФ. Продуктите са противопоказани при активно чернодробно заболяване, тежко УБФ, бременност, кърмене, деца, комедикация с циклоспорин или фибрати, хипотиреоидизъм, миопатия, злоупотреба с алкохол, пациенти от азиатски произход.

C10BX HMG CoA редуктазни инхибитори, други комбинации

ACETYSALICYLIC ACID & ATORVASTATIN & RAMIPRIL (ATC код: C10BX06)

●**Trinomia® 100 mg/20 mg/2.5 mg** (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 2.5 mg рамиприл. ●**Trinomia® 100 mg/20 mg/5 mg** (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 5 mg рамиприл. ●**Trinomia® 100 mg/20 mg/10 mg** (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 10 mg рамиприл. Продуктите са показани за вторична профилактика на СС събития при възрастни пациенти, при които е бил постигнат контрол с ацетилсалицилова киселина, аторвастатин и рамиприл, приемани поотделно. Trinomia се приема орално в ДД една капсула, за предпочитане непосредствено след вечеря. Капсулите трябва да се поглъщат цели. Следва да се избягва пиенето на сок от грейпфрут.

AMLODIPINE & ATORVASTATIN (ATC код: C10BX03)

●**Amlator® 10 mg/5 mg** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 5 mg амлодипин. ●**Amlator® 10 mg/10 mg** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●**Amlator® 20 mg/5 mg** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 20 mg аторвастатин и 5 mg амлодипин. ●**Amlator® 20 mg/10 mg** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 20 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●**Amlodipine/Atorvastatin KRKA® 5 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 56 бр.), съдържащи по 5 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●**Amlodipine/Atorvastatin KRKA® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●**Atordapin® 5 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Atordapin® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Avanor plus® 5 mg/10 mg** (Тева Фармасютикс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Avanor plus® 10 mg/10 mg** (Тева Фармасютикс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●**Caduet® 5 mg/10 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 200 бр.). ●**Caduet® 10 mg/10 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 200 бр.). ●**Luxtanor® 5 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 бр.), съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин. ●**Luxtanor® 10 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 бр.), съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин. Изброените комбинирани препарати са показани за предотвратяване на СС събития при болни с АХ с поне три съпътстващи РФ. Обичайната начална орална ДД при възрастни е 5 mg/10 mg.

ATORVASTATIN & PERINDOPRIL & AMLODIPINE (ATC код: C10BX00)

●**Lipertance® 10 mg/5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 10 mg, периндоприл – 5 mg и амлодипин – 5 mg. ●**Lipertance® 20 mg/5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 5 mg и амлодипин – 5 mg. ●**Lipertance® 20 mg/10 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 5 mg. ●**Lipertance® 20 mg/10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 10 mg. ●**Lipertance® 40 mg/10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 40 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 10 mg.

ROSUVASTATIN & AMLODIPINE (ATC код: C10BX09)

●**Rosudapin® 10 mg/5 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 10 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 15 mg/10 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 15 mg/5 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи

аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 15 mg/10 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 20 mg/5 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 20 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 20 mg/10 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 20 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.).

TELMISARTAN & AMLODIPINE (АТС код: C10BX04)

●**Telfort® 80 mg/50 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Telfort® 80 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.).

VALSARTAN & ROSUVASTATIN (АТС код: C10BX10)

●**Valarox® 10 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 20 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 10 mg/160 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 20 mg/160 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.).

D: ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА (DERMATOLOGICAL DRUGS)

D01 АНТИМИКОТИЦИ ЗА ДЕРМАТОЛОГИЧНА УПОТРЕБА

D01A Антимикотици за локално приложение

D01AA Антибиотици

NYSTATIN – INN (АТС кодове: D01AA01, G01AA01 и J02AA00)

● **Fungostatin®** (Нобел Фарма ООД) – гранули за приготвяне на орална суспензия с концентрация 100 000 IU/ml в тъмни стъкла по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Nystatin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – крем и унгвент 100 000 IU/g в туби по 15 g (оп. по 1 бр.); таблетки за р.о. приложение 500 000 IU (оп. 20 бр.). ▼ **Полиенов антимикотик**, продуциран от *Streptomyces nodosus*, с $t_{1/2}$ 18-24 h, СПП над 90% и уринна екскреция в непроменен вид 5%. ▲ Нистатин се свързва с ергостерола в гъбичната мембрана и повишава нейната пропускливост. Действа фунгостатично върху кандиди, бластомицети, криптококи, хистоплазми, трихофитони, микроспориуми, споротрихони, епидермофитони, фиалофори, геотрихони.

Показания: Гъбични инфекции на кожата, устната лигавица, червата, ануса, влагалището, *glans penis*; профилактично – при продължителна орална терапия с широкоспектрни АБС.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При *дерматомикози* препаратът се прилага под форма на крем или унгвент. Една от тези лекарствени форми се нанася върху участък от кожата 1–2 пъти дневно до изчезване на клиничните прояви, а след това с профилактична цел – 1 до 2 пъти седмично. (2) При кандидоза на *лигавицата на устната кухина* се използва Fungostatin. Суспензията се приготвя като флаконът отначало се пълни до ½ от мерителната линия с преварена и охладена вода, след което се разклаща и се допълва с вода до мерителната линия. При деца и възрастни се оот така приготвеният разтвор се прилагат от 4 до 6 ml/6 h. Препоръчително е лекарството да се задържа по-дълго в устата преди да се преглътне. При новородени деца се прилагат по 2 ml/6 h, като с 1 ml се третира едната страна на устната кухина, а след това с останалия 1 ml се третира противоположната страна на устната кухина. Лечението трябва да продължи 48 h след изчезване на симптомите и получаване на нормални резултати от посаяката. (3) За *локална терапия на орофарингеални, езофагеални и СЧ кандидози при възрастни* таблетките нистатин се назначават перорално в доза 1 MIU през интервали от 6–8 h. МДД нистатин р.о. за възрастни е 6 MIU. Един лечебен курс продължава 10–14 дни. За профилактика на кандидоза при възрастни нистатин се приема в ДД 1 MIU.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, обриви, повишение на т.т., развитие на резистентност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нистатин.

D01AC Азоли (имидазоли и триазоли)

BIFONAZOLE – INN (АТС код: D01AC10)

● **Bifunal®** („Актавис“ ЕАД) – крем 1% в туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Canespor®** („Байер България“ ЕООД) – дермален крем 1% 15 g в туби (оп. 1 бр. с пилчка); дермален разтвор 1% в бутилки по 15, 20, 25, 30 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Бифоназол потиска биосинтеза на ергостерол. Антимикотичният му спектър включва дерматофити, кандиди, плесенни гъбички, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum*, *Pityrosporum orbiculare* и др.

Показания: Повърхностни кандидози, *pityriasis versicolor*, еритразма, онихомикози.

Приложение: (1) При дерматомикози бифоназоловият крем се прилага върху засегнатите участъци 1 път на ден. ЕД за обработване на кожна повърхност с площ колкото дланта от тубата се изтиска крем с дължина около 0,5 cm. Лечебният курс при микози на стъпалото и интердигиталните области е около 3 седмици, при еритразма – 2 седмици, при повърхностни дерматомикози – до 4 седмици. За лечение на онихомикоза кремът се нанася в тънък слой върху целия засегнат нокът и се покрива с левкопластир в продължение на 24 h. На следващия ден левкопластирът се отстранява и преди подмяната на крема нокътът се кисне 10 min в топла вода. Почистената и размекната част от нокътът се изпилва с пилчката и се поставя нова доза крем и нов левкопластир. Лечението продължава около 14 дни (докато основата на нокъта стане гладка и бъде отстранена цялата размекната част). След отстраняване на нокътът лечението с крема продължава още 4 седмици. (2) Дермалният 1% разтвор Canespor се прилага 1 път на ден в доза 1 до 3 k. Обикновено 3 k са достатъчни за лечение на кожен участък с площ колкото човешка длан. При микози на краката лечението продължава 3 седмици; при микози на ръцете, тялото и кожните гънки – 2 до 3 седмици; *pityriasis versicolor* и еритразма – 2 седмици; повърхностни кожни кандидози – 2 до 4 седмици.

Нежелани реакции: Еритем, парене, мацерация (при онихомикоза), контактен дерматит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

CLOTTRIMAZOLE – INN (АТС кодове: D01AC01, G01AF02 и J01AF02)

●**Canesten®** (Байер България ЕООД) – дермален крем 1% 20 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ●**Canesten Gyn® 1** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 500 mg (оп. 1 бр. с апликатор). ●**Canesten Gyn® 3** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 500 mg (оп. 3 бр. с апликатор). ●**Clotrimazol Hexal** (Hexal AG) – дермален крем 1% в туби по 25 и 50 g (оп. 1 бр.). ●**Clotrimazol** (Glaxo Group Ltd.) – вагинални таблетки 100 mg (оп. 6 бр.); дермален крем 1% 20 g (оп. 1 бр.). ●**Clotrimazole ABR®** (Антибиотик – Разград) – дермален крем 1% 20 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ●**Imazol® Paste** (Spirig Eastern a.s.) (не е в наличност) – паста 1% в туби по 25 g (оп. 1 бр.). ▲ Клотримазол е имидазолов антимикотик. Той блокира биосинтеза на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана. Действа фунгистатично върху дерматофити, бифазни мицелни гъбички, хромомицети, плесени, трихомонаси, стрептококи, стафилококи.

Показания: Дерматофитии, кандидози, еритразма, pityriasis versicolor, интердигитални микози, онихомикози, колпити (причинени от *Trichomonas vaginalis*, стрепто- и стафилококи); микози, усложнени с вторична пиодермия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Под форма на крем клотримазолът се нанася в тънък слой 2–3 пъти на ден върху засегнатите участъци от кожата, като се втрива в тях. Лечението продължава 4 седмици. *Вагиналните таблетки* се поставят по 1 всяка вечер в продължение на 6 дни. При трихомонаден колпит пациентката орално приема и метронидазол.

Нежелани реакции: Локални алергични явления. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към клотримазол.

ECONAZOLE – INN (ATC кодове: D01AC03 и G01AF05)

●**Econazole Sopharma®** (Софарма АД) – дермален крем 1% 30 g (оп. 1 бр.). ●**Gyno-Pevaryl®** (Johnson & Johnson d.o.o.) (не е в наличност) – вагинален крем 1% 78 g в туби (оп. 1 бр.); вагинални таблетки от 50 mg (оп. 15 бр.) и 150 mg (оп. 3 бр.). ●**Pevaryl®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – дермален крем 1% 30 g в туби (оп. 1 бр.). ▲ Еконазол *потиска синтеза на ергостерол* в гъбичките, нарушава синтеза на протеини и липиди. Антимикотичният му спектър включва *Trichophyton rubrum* et *mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *Candida albicans*, *tropicalis* et *glabrata*; *Aspergillus niger*; *Madurella grisea*; *Phialophora pedrosi*; *Cladosporium carrionii*. Повлиява също пеницилиназа-продуциращи стафилококи и други Грам-положителни микроорганизми.

Показания: Дерматофитози, кандидози, pityriasis versicolor, актиномикоза. Процентът на рецидиви при терапия с еконазол е много нисък, поради факта, че той за разлика от другите имидазоли *съчетава фунгицидна със спороцидна активност*. Терапевтичният му ефект при *вагинални микози* и особено при pityriasis versicolor е изключително висок.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение: ① Еконазол се предписва при кандидозни баланити и вулвовагинити в доза по 1 вагинална таблетка от 50 mg вечер преди лягане в продължение на 14 дни или по 1 вагинална таблетка от 150 mg вечер в продължение на 3 дни. При необходимост се използва и вагиналният крем, който се нанася 1 път дневно. ② При дерматомикози дермалният крем се нанася на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 1–2 пъти дневно в продължение на 2–4 седмици.

Нежелани реакции: Парене, еритем, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към еконазол или други имидазолови антимикотици.

FENTICONAZOLE – INN (ATC кодове: D01AC01 и G01AF02)

●**Lomexin®** (Recordati Industria Chimica e Pharmaceutica S.p.A) – крем 2% 30 g в алуминиеви тубички (оп. по 1 бр.); меки вагинални капсули 600 mg (оп. по 1 бр.). ▲ Имидазолов антимикотик за локална апликация.

Показания: ① Крем – дерматомикози, причинени от дерматофити (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) с различна локализация; кожни кандидози, баланит, баланопостит, онихия и паронихия; pityriasis versicolor (причинен от *P. orbiculare* и *P. ovale*); себореен дерматит и питеириазис на главата (причинен от квасен *Pityrosporum*); отомикози, ако няма спукано тъпанче (причинено от кандиди и квасни гъбички); еритразма; инфектирани с Грам-положителни бактерии микози. ② Вагинални капсули – кандидоза на гениталната лигавица (вулвовагинит, вагинит, течения).

Приложение: ① Кремът се прилага 1 или 2 пъти на ден, съгласно предписанията на дерматолога. Отначало засегнатата част от кожата се измива и подсушава. Кремът не е мазен, не прави лекета и лесно може да се отбие с вода. Трябва да се избягва контакт с очите, но ако това се случи те следва да се изплакнат обилно с вода. ② При генитална кандидоза се поставя 1 капсула еднократно дълбоко във вагината (до форникса) вечер преди лягане. В случай, че симптомите персистират, повторна капсула може да се постави след 72 h.

Нежелани реакции: Преходни еритемни реакции или чувство на парене на кожата, рядко – алерични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствените продукти или съставките им.

FLUTRIMAZOLE – INN (ATC код: D01AC16)

●**Micetal®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – крем 1% по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.); дермален спрей 1% 30 ml в полиетиленова бутилка (оп. 1 бр.). ▲ Имидазолов антимикотик, потискащ синтеза на ергостерол в гъбичките. Активен е срещу *Candida* (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*), *Pityrosporum ovale*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton floccosum*.

Показания: Дерматофитии, кандидози, pityriasis versicolor.

Приложение: При възрастни и деца над 10 г. кремът или спрей се нанасят върху засегнатия участък 1 път дневно.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж и еритем на мястото на приложение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към имидазоли, деца под 10 г.

KETOCONAZOLE – INN (ATC кодове: D01AC08, G01AF11 и J02AB02)

●**Hetonazol® shampoo** (Actavis Group PTC ehf) – шампоан 2% във флакони 120 ml (оп. 1 бр.). ●**Ketozal® 2%** („Химакс Фарма“ ЕООД) – лечебен шампоан 2% по 60 и 80 ml в полиетиленови бутилки (оп. по 1 бр.). ●**Nizoral™** (Johnson &

Johnson d.o.o.) – таблетки 200 mg (оп. 30 бр.); крем 2% в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ● **Nizoral™ 2% shampoo** (Johnson & Johnson d.o.o.) – шампоан 2% във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.). ▲ Кетоконазол *блокира биосинтеза на ергостерол в клетъчната мембрана* на гъбичките. Той улеснява фагоцитирането на патогенните гъбички от левкоцити и макрофаги. Действа фунгистатично на дерматофитони (микроспориуми, трихофитони, епидермофитони), дрождеподобни гъбички (кандиди, торулопсис, криптококи), диморфни гъбички, хистоплазма.

Показания: Дерматомикози, онихомикози, pityriasis versicolor, системна кандидоза, хронична мукокутанна кандидоза, хронична вагинална кандидоза, хистоплазмоза, криптококоза, кокцидиоидомикоза, подкожни микози (хромомикоза); инфекции на кожата, капиллициума и ноктите, предизвикани от дерматофитони; за профилактика и лечение на микози, предизвикани при терапия с широкоспектърни АБС.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Орално кетоконазол се прилага преди или по време на хранене в ДД 200–400 mg. При *вагинална кандидоза* лечението продължава 5 дни; *pityriasis versicolor* – 10 дни; *микози, предизвикани от дерматофитони* – 1 месец; *системна кандидоза* – 1 до 2 мес. и *онихомикози* – 6 до 12 мес. При *пърхот*, който се причинява от *Pityrosporum ovale*, косата се третира с 2% шампоан – лечебно по 5 min 2 пъти седмично в продължение на 1 мес., а след това профилактично – един път на 7–10 дни. При *pityriasis versicolor* шампоанът се нанася 1 път дневно върху засегнатите участъци на кожата и след 10 до 15 min се измива. Курсът на лечение е 5 дни. При *дерматомикози* тънък слой крем низорал се нанася върху засегнатите кожни участъци 1 път дневно. Курсът на лечение е 3–4 седмици.

Взаимодействия. Циметидинът, рифампицинът, антихолинергичните и антиацидите понижават плазмените нива на кетоконазол. Плазмената концентрация на Cyclosporin се понижава при едновременното му приложение с кетоконазол, който е *ензимен инхибитор*.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, главоболие, сърбеж; повишаване на серумните нива на уреята, билирубина, трансаминазите и алкалната фосфатаза; засилване на нормалния кососпад. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към кетоконазол или помощните вещества на шампоана и крема.

MICONAZOLE – INN (ATC кодове: D01AC02 и J02AB01)

● **Daktarin®** (Johnson & Johnson D.O.O.) – перорален гел 2% 40 g в туби (оп. 1 бр.). ▼ Миконазолът е *имидазолов дериват с ниска орална бионаличност (25–30%)* поради слаба чревна резорбция. ▲ *Потиска синтеза на ергостерол в клетъчната мембрана* на дерматофитите и повишава нейната пропускливост.

Показания: *Езофарингеални и СЧ кандидози.*

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Гелът се прилага орално 4 пъти на ден. ЕД за деца под 14 г. е 1/4 от мерителната чашка, а за юноши и възрастни – 1/2 мерителна чашка. Гелът трябва да се задържи в устата колкото е възможно по-дълго, след което се поглъща. Лечението продължава 7 до 10 дни след изчезването на клиничните симптоми. При орална кандидоза е необходимо зъбните протези да се изваждат през нощта и да се изчистват с помощта на гела.

Взаимодействия: Миконазол засилва действието на кумариновите антикоагуланти и СУП. Той отслабва метаболизма на фенитоин и циклоспорин.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане и диария; алергични реакции; рядко – чернодробни увреждания. **Противопоказания:** Чернодробни увреждания; комедикация с терфенадин* (поради значително потискане на метаболизма и потенциране на аритмогенните му ефекти); бременност.

PEVISONЕ* (ATC код: D01AC20) (Johnson & Johnson d.o.o.) – крем в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем се съдържат 10 mg еконазолов нитрат и 1 mg триамцинолонов ацетонид. ▲ Еконазол е *имидазолов антимиотик*, повлияващ дерматофити, дрожди и плесени. Освен това той действа бактериостатично спрямо Грам-положителни бактерии. Триамцинолон е флуориран ГКС със значителен противовъзпалителен, антиалергичен, антипруригинозен и имunosупресивен ефект, дължащи се на непряко инхибиране на фосфолипаза A₂.

Показания: Дерматомикози, придружени от възпаление и/или сърбеж.

Приложение: При възрастни и деца над 7 г. Revisone се втрива в поразения участък сутрин и вечер в продължение на 8 до 14 дни.

Нежелани реакции: Еритем, парене; при продължително прилагане – атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, ксерозис, фоликулит, хипопигментация. В случаи на продължително прилагане на Revisone върху големи кожни повърхности (особено при деца) е възможно развитие на системни прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към имидазоли; кожна туберкулоза; кожни вирусни. При използване на Revisone по време на бременност и на деца е необходимо да се прави преценка между очакваната полза и възможния риск.

SERTACONAZOLE NITRATE – INN (ATC код: D01AC14)

● **Zalain®** (Унифарма ЕООД) – овули 300 mg (оп. по 1 бр.); крем 2% в туби по 20 g (оп. по 1 бр.). ▲ Сертаконазол е *имидазолов антимиотик*, който блокира синтеза на ергостерол в клетъчната мембрана на гъбичките. Активен е срещу *Candida* (*Candida albicans*, *C. tropicalis*), *Pityrosporum ovale*, дерматофити (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*) и Грам-положителни бактерии (стрептококи, стафилококи).

Показания: Дерматомикози, кандидози, pityriasis versicolor.

Приложение: За локално лечение на вагинални инфекции, причинени от *Candida*, се прилага по 1 вагинална таблетка, поставена дълбоко във вагината. При наличие на клинични оплаквания, втора таблетка се поставя след 7 дни. Кремът се нанася равномерно на тънък слой върху засегнатия участък на кожата 2 пъти дневно.

Нежелани реакции: Много рядко в първите дни на лечението е наблюдавано краткотрайно зачервяване на кожата.
Противопоказания: Не се препоръчва прилагането в детска възраст и по време на бременност и лактация. Да не се използва за офталмологично лечение.

D01AE Други антимикотици за локално приложение

AMOROLFINE – INN (ATC код: D01AE16)

●**Funtrol*** (Channelle Medical) – лечебен лак за нокти (medicated nail lacquer) 5% в стъклени флакони по 2.5, 3 и 5 ml (оп. по 1 бр. с почистващи тампони, шпатули и пилличка за нокти). ▲ Морфолинов антимикотик – инхибира ензимите D14 редуктаза и D7-D8 изомераза, изчерпва ергостерола и предизвиква натрупване на непълноценен игностерол в клетъчната гъбична мембрана.

Показания: Онихомикоза, причинена от дерматофити, дрожди и плесени, незасягаща нокътното ложе.

Приложение: Лакът трябва да се нанася върху засегнатите нокти на ръцете или краката 1 (понякога 2) пъти седмично. Преди първото нанасяне е важно внимателно и максимално старателно да се изпилят засегнатите нокътни участъци с помощта на предоставената пилличка (последната не бива да се използва върху здрави нокти). После повърхността на нокъта се почиства от замърсявания и мазнини с помощта на предоставения към опаковката тампон със спирт. Лакът се нанася с един от предоставените апликатори за многократна употреба върху цялата повърхност на засегнатите нокти. Изчакава се 3 до 5 min, за да изсъхне. След всяка употреба апликаторът се почиства с тампон, напоен със спирт. Преди повторно приложение процедурата се повтаря, за да се отстрани останалият лак.

CICLOPIROX – INN (ATC код: D01AE14)

●**Batrafen®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – медицински лак за нокти 8% във флакони 3 g (оп. 1 бр.). ●**Ciclotau®** (Polihem S.A.) – дермален спрей 1% 30 ml в бутилка (оп. 1 бр. с механична спрей помпа). ●**Polinail®** (Polichem SA) – медицински лак за нокти 8% във флакони по 3,3 и 6,6 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Препаратът бързо прониква в нокътната плочка, като при онихомикози резорбцията му се повишава. В ноктите на пръстите на ръцете терапевтична концентрация се получава след 7 дни, а в тези на краката – след 14 дни. В ноктите на ръцете този антимикотик се натрупва 4 пъти в по-голямо количество отколкото в ноктите на краката. Системната му резорбция е ниска (1,1–1,6%). Има висока степен на СПП (94–98%) и $t_{1/2}$ 1,7 h. Малкото резорбирало се количество се екскретира предимно с урината. ▲ Циклопирокс нарушава усвояването на прекурсори, участващи в синтеза на макромолекули, необходими за изграждане на клетъчната мембрана на гъбичките. *Действа фунгицидно* срещу *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* и фунгистатично – срещу *Pityrosporum ovale*. Проявява известна антибактериална активност срещу стафилококи, стрептококи, *E. coli*, протеуси, псевдомонаси.

Показания: Медицинският лак за нокти е показан при онихомикози. Дермалният спрей е показан за лечение на дерматомикози (вкл. дерматофитоза), причинени от трихофитони, епидерматофитони и/или микроспориуми, със или без бактериална суперинфекция; кожни кандидози или *Pityriasis versicolor*, със или без бактериална суперинфекция.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Преди първото нанасяне на лака с пилличката, приложена към опаковката, се отстранява по възможност по-голяма част от засегнатата повърхност на нокъта. След това лакът се нанася върху засегнатите нокти по определена *терапевтична схема* – 1 път/48 h в продължение на първия месец; 2 пъти седмично през втория месец; 1 път седмично от третия месец нататък. Нанесеният върху ноктите лак се почиства 1 път всяка седмица, като се използва обикновен разтворител за лак. Максималният курс на лечение е 6 мес. По време на лечението е необходимо да се избягва използването на козметични лакове за нокти или изкуствени нокти. (2) Дермалният спрей Ciclotau се прилага локално два пъти на ден в продължение на 2 до 4 седмици.

Нежелани реакции: Еритем и десквамация на околната кожа. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към циклопирокс.

EXILOR® (Sandoz d.d.) – течност 3.3 ml в писалка (оп. 1 бр. с 400 ЕД). Активните съставки на Екзилор са: *етиллов лактат*, *оцетна киселина*, вода и филм-образуващ агент. Те проникват в нокъта и действат отвътре навън като окисляват нокътното ложе. Понижават незабавно рН на нокъта и създават неблагоприятна за растежа на гъбички среда. Продуктът се нанася върху инфектирания нокът два пъти на ден (по 1 път сутрин и вечер) в продължение поне на 3 мес. Той не трябва да се използва от деца, бременни и кърмещи жени. Следва да се избягва неговият контакт с лигавиците и очите.

METHYLRosalinine – INN (ATC код: D01AE02)

●**Solutio Pyoctanini®** („Гален – Фарма“ ООД) – антисептичен дермален разтвор 1% и 2% 50 g в бутилка (оп. по 1 бр.). ▲ Има бактерицидно действие (свързано с нарушаване метаболизма на глутатионовата киселина), адстрингентно, противовъзпалително и антимикотично действие.

Приложение. Под форма на 0,5–1% воден, респ. спиртен разтвор или 2–10% унгвент метилвиолетът се използва за локално лечение на повърхностни пиодермии, импетигинизирани екземи, епидермофития.

Нежелани реакции: Оцветява кожата и бельото в синьо.

NAFTIFINE – INN (ATC код: D01AE22)

●**Exoderil®** (Sandoz GmbH) – дермален разтвор 1% във флакони по 10 ml и крем 1% в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ▲ Нафтифин е алиламиново производно, което потиска синтеза на ергостерол в дерматофити, плесени гъбички,

дрожди, причинителите на споротрихозата. Той също повлиява редица Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии. Действа противовъзпалително и противосърбежно. Ефектите му продължават до 24 h.

Показания: Онихомикоза, епидермофития на големите кожни гънки и стъпалото, рубромикоза, трихофития, микроспория, дерматокаандидоза, микози с вторична бактериална инфекция.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Поразените участъци се намазват с крема или разтвора 1–2 пъти на ден. Лечебният курс продължава 2–6 мес.

Нежелани реакции: Парене, ксеродерма, еритем. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нафтифин.

NAILNER REPAIR® (Emona MED) – течност 5 ml в писалка, съдържаща 300 ЕД (оп. 1 бр.). Активните антимикотични съставки на продукта са: *етилов лактат, млечна киселина, лавандулово масло, масло от листата на чаено дърво*. Стимулира възстановяването на нокъта при гъбични инфекции. Нанася се по цялата повърхност на нокъта 2 пъти на ден в продължение на 4 седмици.

SALICYLIC ACID & BENZOIC ACID (АТС код: D01AE20)

●**Antimycoc-acid®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален разтвор 100 ml, съдържащ по 8% салицилова и бензоена киселина в полиетиленови бутилки (оп. 1 бр.). ●**Antimycoc-acid Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален разтвор 50 ml, съдържащ по 8% салицилова и бензоена киселина в пластмасови бутилки (оп. 1 бр.). ●**Antimycoc-acid Kupro®** („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор 50 ml, съдържащ по 8% салицилова и бензоена киселина в полипропиленови бутилки (оп. 1 бр.).

Показания: Адювантна терапия при дерматомикози и кандидози на капилициума, гладката кожа, интердигитална и ингвинална епидермофития.

Приложение: С помощта на тампон, напоен с препарата, се намазват засегнатите кожни участъци 1–2 пъти на ден в продължение на около 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност, лактация, деца под 6 г.

SALICYLIC ACID & NAPHTHOL (АТС код: D01AE20)

●**Antimycobeta Forte®** („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор 50 ml, съдържащ 5% салицилова киселина и 1% 2-нафтол в бутилки от полиетилентерефталат (оп. 1 бр.). ●**Antimycoc-beta Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален разтвор 50 ml, съдържащ 5% салицилова киселина и 1% бета-нафтол в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ●**Antimycoc-beta VT®** („Бета Фарма“ АД) – дермален разтвор 50 ml, съдържащ 5% салицилова киселина и 1% 2-нафтол в бутилки от полиетилентерефталат (оп. 1 бр.).

Показания: Дерматомикози и кандидози на капилициума, гладката кожа, интердигитална и ингвинална епидермофития.

Приложение: С помощта на подходящ памучен тампон дермалният разтвор се нанася върху засегнатите кожни участъци 1–2 пъти на ден в продължение средно на 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност, лактация, деца под 6 г.

D01B Антимикотици за системно приложение

D01BA Антимикотици за системно приложение

GRISEOFULVIN* – INN (АТС код: D01BA01) – таблетки 125 mg. Представява неполиенов *антибиотик, който потиска синтеза на хитин в клетъчната стена*. Неговата СЧ резорбция зависи от големината на частичките, интервала между отделните дози и съдържанието на мазнини в храната. Мазната храна повишава чревната му резорбция. Оралната бионаличност на микрокристалната форма е 25 до 70%, а на ултрамикрокристалната достига 100%. Гризеофулвинът се отлага избирателно в *кератогенните слоеве на корена на космите, матрикса на ноктите и епидермиса*. Показан е за р.о. лечение на епидермофития, онихомикоза, трихофития, фавус и микроспория. *Не повлиява кандиди*. При възрастни се назначава в ДД 500 mg в един или два приема (по време или след хранене). При онихомикоза лечението е продължително (≥ 6 мес.). Гризеофулвинът е *ензимен монооксигеназен индуктор* и може да повлияе метаболизма и ефектите на много лекарства. По същата причина може да провокира тежки остри пристъпи на *хепатална порфирия*.

TERBINAFIN – INN (АТС кодове: D01AE15 и D01BA02)

●**Alterbin®** (Алапис България ЕООД) – дермален спрей 1% по 15 и 30 ml във флакони (оп. по 1 бр.); крем 1% 15 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ●**Fungofin®** (Нобелфарма ООД) – таблетки 250 mg (оп. по 4, 14 и 28 бр.); крем 1% в алуминиева туба по 15 g и дермален спрей 1% 15 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Lamisil®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки по 125 и 250 mg (оп. по 14 бр.); крем 1% в алуминиеви туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.); дермален течен спрей 1% в полиетиленови бутилки по 15 и 30 ml (оп. по 1 бр.). ●**Lamisil® dermogel 1%** (Novartis Consumer Health GmbH) – дермален гел 1% 15 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ●**Myconafine®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 125 и 250 mg (оп. по 14, 28 и 30 бр.); крем 1% в туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ●**Terbinafin Genericon®** (Genericon Pharma GmbH) – таблетки по 125 и 250 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98 и 112 бр.). ●**Ternafin®** (Софарма АД) – таблетки по 250 mg (оп. 20 бр.); крем 1% 15 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ▲ Тербинафинът е *алиламинов дериват*. Той потиска ранните етапи в биосинтеза на ергостерол, който е основен компонент на клетъчната гъбична мембрана. Има *фунгициден ефект* върху трихофитони, епидермофитони, кандиди.

Показания: Микози, предизвикани от дематофити (напр. трихофития, епидермофития, микроспория, онихомикози), кандидозни дерматоинфекции.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ① На *възрастни* се назначава орално по 125 mg/12 h или 250 mg/24 h. Лечението продължава обикновено 2–4 седмици. При онихомикози то е значително по-продължително (≥ 4 мес.). ② ДД орална доза тербинафин за деца с т.м. над 40 kg е 250 mg, от 20 до 40 kg – 125 mg и под 20 kg – 62,5 mg. ③ Дермалният гел, крем или спрей се използват за локална терапия на дерматомикози, предизвикани от дерматофити и дрождевидни гъби. Областта на третиране трябва да е измита и добре подсушена. Една от посочените дермални форми се прилага 1–2 пъти на ден в продължение на 1–4 седмици.

Нежелани реакции: Диспептични явления, гадене, безапетитие, гастралгия, обриви, артралгия, промени на вкуса, жълтеница, хепатит, мултиплен еритем, синдром на Стивънс–Джонсон. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тербинафин.

D02 ОМЕКЧАВАЩИ И ПРОТЕКТИВНИ ЛЕКАРСТВА

D02AB Препарати на цинковия оксид

MIXTURA ALBA GALEN – PHARMA® (АТС код: D02AB00) (Гален Фарма АД) – дермална суспензия 4 g/40 g (оп. 1 бр.). Съдържа 10% *цинков оксид*. Показан при неподмокрящи дерматози и подостри екземи. Прилага се 1–2 пъти на ден чрез намазване върху засегнатите кожни участъци с памучен тампон.

ЦИНКОВ МЕХЛЕМ® (АТС код: D02AB00) (Софарма АД) – унгвент 10% 18 g в туба (оп. 1 бр.). Съдържа *цинков оксид*. Действа адстрингентно, подсушаващо, локално противовъзпалително, слабо антисептично и противосърбежно. Прилага се локално, като при подмокрящи екземи кожният участък се намазва 2 пъти на ден, а при фурункули, повърхностни рани и дерматити – 1 път.

D02AE Карбамидни продукти

LINOLA UREA* (АТС код: D02AE01) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – крем в туби по 50 и 75 g (оп. по 1 бр.). В 100 g крем се съдържа 12 g урея.

Показания: Лечение на суха кожа при невродермит или старееща кожа; ихтиоза.

Приложение: Нанася се 2 пъти дневно на тънък слой върху засегнатата кожа.

Нежелани реакции: Свръхчувствителност; кожно раздразнение (сърбеж, парене, зачервяване). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на крема.

D02AF Препарати на салициловата киселина

SALICYLIC ACID – INN (АТС код: D01AE12)

● **Spiritus Salicylicus Chemax Pharma®** (Химакс Фарма ЕООД) – дермални разтвори от 1% и 2% 100 ml в пластмасови или стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Salicylicus Flo®** (Флора – 02 ЕООД) – дермални разтвори от 1% и 2% по 100 ml в полиетиленови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Salicylicus Galen Pharma®** (Гален Фарма ООД) – дермални разтвори от 1% и 2% 100 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Salicylicus Kupro®** (Купро 94 ООД) – дермални разтвори от 1% и 2% в бутилки от полиетиленентерафталат с обем 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Salicylicus Toni M®** (Тони М ООД) – дермален разтвор 1% в полипропиленова бутилка с обем 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Salicylicus VT®** (Вета Фарма АД) – дермални разтвори от 1% и 2% в бутилки от полиетиленентерафталат с обем 100 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ▲ При външно приложение салициловата киселина потиска секрецията на потните и мастните жлези. В ниски концентрации тя действа кератопластично, а във високи – кератолитично. Има слаб противомикробен ефект.

Показания: В комплексното лечение на себорея, акне и микози.

Приложение: Препаратите се нанасят 1 до 2 пъти на ден върху поразените кожни участъци.

Нежелани реакции: Обриви, парене, сърбеж. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към салицилова киселина.

D02AX Други омекчаващи и протективни средства

DR. THEISS NACHTKERZEN® (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – балсам 100 ml в туби (оп. 1 бр.). БАД. Съдържа 7% *масло от семената на вечерната роза*, глицерилстеарат, глицерин, урея, *Buxus Chinensis*, пентиленгликол, феноксиетанол, гваязулен, токоферол, пантенол. ▲ Маслото от вечерна роза е богато на есенциални мастни киселини (цис-линолова и гама-линоленова). Гама-линоленовата киселина стимулира продукцията на PGE₁. Комплексът от биологично активни вещества, съдържащ се в балсама, засилва естествената бариерна функция на кожата и омазнява и овлажнява сухата кожа. Предпазва я от обезводняване, стимулира нейната регенеративна способност и облекчава сърбежа.

Показания: Профилактика на суха и чувствителна кожа при новородени и малки деца; лечение на скамозни дерматози (интертриго, ichthiosis vulgaris, napkin dermatitis) при деца; съпътстваща локална терапия при невродермит и псориазис.

Приложение: Балсамът трябва да се нанася многократно през деня.

LINOLA FETT® (АТС код: D02AX00) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – крем в туби по 50 g (оп. 1 бр.). В 100 g крем се съдържа 0,815 g ненаситени мастни киселини (свързана линолова, линоленова, олеинова, палмитинова и стеаринова). ▲ Проявява омекотяващо, овлажняващо и известно противовъзпалително действие.

Показания: За профилактика и лечение на дерматити и псориазис, в интервалите след приложение на активна терапия с унгвенти, съдържащи ГКС и катрани.

Приложение: Засегнатите кожни участъци се намазват с крема от 3 до 4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Контактна алергия.

LINOLA FETT OLBAD® (АТС код: D02AX00) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – масло за баня във флакони по 200 и 400 ml (оп. по 1 бр.), съдържащо течен парафин и детергенти. Притежава миешки и омазняващи кожата свойства.

Показания: Съпътстващо лечение на невродермит, псориазис, ихтиозис, хронични екзема.

Приложение: Втрива се върху предварително намокрената кожа в продължение на 20 min, след което се изплаква. Прилага се 2 до 3 пъти седмично в следните дози: за баня на цялото тяло – 30-40 ml; за баня на част от тялото – 2 ml; за душ – 20 ml.

Нежелани реакции: Контактна алергия, конюнктивит (при попадане в очите). **Противопоказания:** Алергични дерматози, локална комедикация със сапуни, детергенти и кератолитични средства.

LIPOBASE (Астелас Фарма ЕООД) – омекотяващ (емолиентен) дермален крем 100 g в туба (оп. 1 бр.). ▲ Представява емулсия тип масло/вода (70% мазнина и 30% вода). Засилва хидратирането на епидермиса, намалява изсъхването и лющенето на кожата, като я предпазва от вредни въздействия.

Показания: Липобаза се използва като омекотяващ крем при суха, чувствителна и обезводнена кожа, като се втрива леко върху кожата повърхност.

Нежелани реакции: Съдържа бял лек парафин и рискът от алергични НЛР е минимален.

MELAGENINA® („Глория Турс“ ООД) – лосион 235 ml в бутилка от тъмно стъкло с пластмасова запушалка (оп. 1 бр.). Melagenina представлява 50% алкохолен екстракт от човешка плацента, предназначен за външно приложение. Съдържа *протеини* – от 110 до 180 mg/dl, *тотални липиди* – от 90 до 130 mg/dl и *фосфолипиди* – от 30 до 55 mg/dl. ▲ Melagenina *действа фотопротективно* – стимулира възпроизводството на меланоцити и синтеза на меланин, като ускорява окисляването на диоксифенилаланина (L-DOPA) под влияние на слънчева и инфрачервена светлина. В резултат предизвиква регигментация на засегнатите кожни участъци.

Показания: Витилиго; левкодерма; загуба на кожна пигментация, предизвикана от изгаряне.

Приложение: Отначало засегнатото място се облъчва с инфрачервени лъчи с лампа 250 W от разстояние 40 cm в продължение на 15 min. После засегнатата област от кожата се намазва с лосиона (който не трябва да попада върху здрави участъци) през интервали от 5 min. Козметични средства не се прилагат 45 min преди процедурата. Кожата се измива 1 h след прекратяване на облъчването. Процедурата се изпълнява 3 пъти на ден през интервал от 8 h. Курсът на лечение продължава от 1 до 2 мес.

Нежелани реакции: Допуска се възможността в единични случаи да се развие контактна алергия.

TOPIALYSE

●**Topialyse®** (Laboratoires SVR) – капсули (оп. 60 бр.). БАД за суха кожа. Една капсула съдържа 500 mg пречистено масло, получено от семената на *Borago officinalis* (лекарски пореч), което е източник на гама-линоленова киселина и 2,5 mg vitamin E. ●**Topialyse® Sensitive creme** (Laboratoires SVR) – крем в туби по 200 и 500 ml (оп. 1 бр.). ●**Topialyse® Sensitive huile** (Laboratoires SVR) – олио за баня във флакони по 200 ml. Кремът и олиото за баня съдържат масло от *Borago officinalis*, масло от *Cameline* и vitamin E.

Показания: Атопичен дерматит (невродермит), палмо-плантарна кератодермия, пруритус сенилис, пруритас гравитас, кожа с тенденции към стареене.

Приложение: Орално на бебета Topialyse се прилага по 1 капсула дневно, като капсулата се пробива и нейното съдържимо се смесва с храната. Оралната ДД за малки деца е 2 капсули дневно, а за възрастни – от 2 до 4 капсули. Кремът се нанася върху сухите участъци на тялото и лицето 2 пъти дневно – сутрин и вечер. Олиото се разтваря във водата като при бебета и малки деца се използват по 2 капачки, а при възрастни – по 4 капачки.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препарата.

WOLF BASIS CREAM (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – крем 50 g в туба (оп. 1 бр.). Базисният крем на д-р Волф съдържа естери и свободни киселини, естери на мастни алкохоли, естери на р-хидроксibenзоена киселина и др. (без бергамот и бергаптен). Представява хидрофилен крем тип емулсия масло/вода, като маслената фаза е 25%. ▲ Предпазват кожата от изсушаване и от влиянието на дразнещи външни фактори. Притежава охлаждащо и облекчаващо действие върху кожата. Отстранява нарушенията в омазняването на кожата, които водят до крехкост и чупливост на роговия слой. По този начин сухата, грапава, напукана кожа възвръща своите еластични свойства.

Показания: За ежедневна употреба при всеки тип кожа, особено за чувствителна, подложена на системно вредно въздействие; за приложение след лечение на възпалителни кожни заболявания (вкл. ГКС) до пълното възстановяване на

кожата. Базисният крем на Волф може да се прилага без ограничения в зависимост от възникналата необходимост. Този крем е подходящ и като вехикулум за различни активни субстанции (вкл. съдържащи мометазон и други ГКС).

Нежелани реакции: Базисният крем на д-р Волф се отличава с добра поносимост.

D02BB Средства за системно приложение с протективен ефект спрямо UV-радиация

AFAMELANOTIDE – INN (АТС код: D02BB02)

● **Scenesse®** (Clinuvel Pharmaceuticals Ltd) – импланти 16 mg във флакон. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Афамеланотид е аналог на пептидния алфа-меланоцит стимулиращ хормон, който се освобождава от кожните клетки при стимулиране с УВЛ. Афамеланотид действа като неселективен агонист на меланокортинергичните рецептори. Той индуцира меланогенезата, респ. секрецията на меланин и проявява фотопротективна активност, като предпазва кожата от увреждания, предизвикани при нейното облъчване с УВЛ в продължение на около 2 мес.

Показания: Еритропоеична протопорфирия (рядко срещано заболяване). В ход са клинични изпитвания за използване на афамеланотид като репигментиращ агент при витилиго.

Приложение: На възрастни Scenesse се инжектира подкожно в доза 1 имплант/2 мес. Процедурите се осъществяват преди и по време на периодите на повишена експозиция на слънчева светлина (през пролетта, лятото и есента). Препоръчват се 3 импланта годишно. Максимално могат да се инжектират 4 импланта годишно. След всяко инжектиране пациентът трябва да се наблюдава поне 30 min за алергични прояви.

НЛР с честота около 20%: Гадене, главоболие, локални НЛР в областта на инжектиране (дисколоризация, болка, зачервяване).

D03 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАНИ И ЯЗВИ

BIRCH BARK EXTRACT (АТС код: не е определен)

● **Episalvan®** (Bircken AG) – дермален гел 23,4 g в туба (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Гелът съдържа стандартизиран екстракт от брезова кора, за който в *in vitro* експерименти с клетъчна култура от човешки първични кератоцити, а също в опити *ex vivo* върху кожни рани на свине е установено, че стимулира епителизацията и ускорява оздравителния процес по все още неизяснен механизъм.

Показания: Лечение на епидермални и/или дермални рани при възрастни.

Приложение: Ако е необходимо, раната се почиства с антисептични разтвори. После нейната повърхност се покрива със слой гел с дебелина около 1 mm, след което се превързва със стерилна превръзка. В клинични условия гелът е престоял върху раната максим 4 седмици.

Нежелани реакции: Инфектиране на раната, дерматит, обрив, сърбеж, болка. Episalvan е безвреден за пациенти, алергични към полени от бреза, защото те не присъстват в гела. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта. Безопасността и ефективността на продукта при деца не е изследвана.

PRONTOSAN® ("Б. Браун Медикал" ЕООД) – иригационен разтвор за рани 350 ml с доказана почистваща активност в бутилка (оп. 1 бр.). Съдържа ПАВ. Почиства и поддържа раните и превръзките влажни. Освобождава фибриновите налепи и частици от раневите покрития, протектира тъканите.

D03A Цикатризанти

D03AA Мази, съдържащи рибено масло

DEFLAMOL® (АТС код: D03AA00) (Софарма АД) – унгвент в туби по 18 и 40 g (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент има ретинол 350 UI, ергокалциферол 400 UI, Oleum jecoris Aselli 10 mg и Balsamum peruvianum 15 mg в хидрофилна основа. Прилага се при изгаряне от I, II и III степен под форма на марлена превръзка веднъж на 3–6 дни. При слънчево изгаряне увредените кожни участъци се намазват 1–2 пъти на ден.

D03AX Други цикатризанти

ACERBINE® (АТС код: D03AX00) (Pharmazeutische Fabrik Montavit GmbH) – дермален унгвент 30 g в полиетиленова туба, съдържащ в 1 g: 4,5 mg ябълчна, 0,5 mg бензоена и 0,133 mg салицилова киселина (оп. 1 бр.); дермален ратвор (спрей) в пластмасова бутилка по 30 и 80 ml, съдържащ в 100 g: 1.3779 g ябълчна, 0.154 g бензоена и 0,041 g салицилова киселина (оп. по 1 бр.). ▲ Притежава антисептично действие, стимулира образуването на грануляционна тъкан и подпомага епителизирането.

Приложение: Унгвентът се нанася върху наранената или увредена кожа няколко пъти дневно. Разтворът се напръсква директно върху раната с 2 до 4 изпръсквания 2 до 3 пъти дневно. Обичайната доза спрей за бебета, деца и възрастни е 2 до 4 впръсквания върху болния кожен участък 2 до 3 пъти на ден.

Показания: Изгаряния, соларен дерматит, рани.

Нежелани реакции: Преходно усещане за топлина. Рядко се наблюдават еритем и уртикария.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активните или помощните вещества.

ASKINA® (МИ) (Б. Браун Медикал ЕООД)

●**Askina Calgitrol® AG** – антисептична ранева превръзка, комбинираща бариерната ефективност на йонизирано сребро с адсорбиращите възможности на калциев алгинат и полиуретанов дунапрен. Антибактериалната ефективност продължава до 7 дни. Не оставя следи по кожата и намалява риска от мацерация на раната. ●**Askina Derm®** – стерилна прозрачна филм-превръзка, поддържаща влажна среда в раната, улесняваща оздравителния процес и предотвратяваща цикатризацията. Подходяща за защита на новообразувана кожа, неексудирани рани, малки охлузвания, изгаряния от първа степен, разкъсвания. ●**Askina Heel®** – двуслойна, стерилна незалепваща дунапренова превръзка с анатомична форма с фиксираща дунапренова каишка с две самозалепващи се ленти. Подходяща за лечение на умерено до силно ексудирани рани (I до IV стадий на декубитални язви, венозни и артериални трофични язви на подбедрицата, диабетично язви на стъпалото, I и II степен на изгаряне, травматични язви). ●**Askina Gel®** – вискозен стерилен и прозрачен хидрогел. Рехидратира сухи некротични тъкани като освобождава до 40% от своето водно съдържимо. Осигурява по-точна преченка на оздравителния процес поради прозрачността си. Подходящ при слабо ексудирани или сухи некротични рани, трофични язви на подбедрицата, диабетично стъпало, травматични рани. ●**Askina Hydro®** – хидроколоидна стерилна превръзка с особено силен и продължителен адсорбционен капацитет и сигурност на залепването. ●**Askina Transorbent®** – стерилна хидроклътчйна четиристийна полиуретанова превръзка за силно ексудирани рани. Може да се адаптира, изрязва и моделира за различни размери и форми на раните. ●**Askina Transorbent Border®** – трислойна полиуретанова стерилна, хидроклътчйна и силно адсорбираща превръзка, подходяща за лечение на декубитални рани, диабетично стъпало, изгаряния от първа и втора степен, хирургични и травматични рани. Притежава допълнително полиуретанова обиколна адхезивна ивица, която улеснява залепването върху неравни участъци в трудни за превързване области. ●**Askina Transorbent Sacrum®** – трислойна полиуретанова стерилна, хидроклътчйна и силно адсорбираща превръзка, подходяща за опашната област.

BEPANTHEN (Bayer HealthCare) – мехлем в туби (оп. 1 бр.). Съдържа *провитамин B₅* и *ланолин*. Не съдържа парфюми, оцветители и консерванти. Защиства кожата от външни дразнители и стимулира производството на естествена защитна бариера. Предпазва бебешката кожа от подсичане и може да се използва при разранени зърна в периода на кърмене.

BOCHKO BABY® (Lavena) – крем за бебета 40 g (оп. 1 бр.). Фитопродукт. Съдържа богат на танини *екстракт от смрадлика* и *цинков оксид* с антисептичен и подсушаващ (адстрингентен) ефект. Улеснява *епителизацията*. Прилага се при интертриго (подсичане), малки екскориации (вкл. след ухапвания от комари), при смяна на памперсите и *napkin dermatitis*.

CADEXOMER IODINE (АТС код: D03AX01)

●**Iodosorb wound Dressing*** (T. J. Smith & Nephew Ltd.) – превръзки 5 g с размери 6 x 4 cm (оп. 5 бр.); превръзки 10 g с размери 8 x 6 cm (оп. 3 бр.) и 17 g с размери 10 x 8 cm (оп. 2 бр.). Iodosorb wound Dressing* се състои от стерилни жълто-кафяви микросфери с диаметър 0.1-0.3 mm, образувани от триизмерна мрежа от полимера кадексомер (химически модифицирано нишесте), съдържащи 0.9% елементарен йод. Йодът е фиксиран в структурата на полимера и се освобождава бавно само в присъствие на течна (водна) среда. Прилага се *локално за лечение на секретирани язви и рани*, свързани с венозна стаза, инфектирани травматични и хирургични рани. Неефективен е за почистване на сухи рани.

CICATRIDINA® (Farma-Derma, Натурфарма България ЕООД) – прахообразен спрей за външно приложение във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.); свещички (оп. 10 бр.). МИ. Спреят съдържа натриева сол на хиалуроновата киселина, токоферол, хексаметилен дисилоксан, бадемово масло, алуминиев октанилсуцинат, етерични масла от лимон и чаено дърво, бутан, изобутан и пропан. Свещичките съдържат 5 mg хиалуронена киселина, маслен екстракт от азиатска центела, невен и столетник, етерично масло от чаено дърво и др. ▲ Продуктите ускоряват възстановителните процеси на кожата и лигавиците.

Приложение: (1) Спреят е показан за третиране на повърхностни и дълбоки рани при изгаряне, разкъсвания, хирургични рани и трофични язви. Преди всяко напръскване внимателно се почиства увредената зона, а флаконът се разклаща. Напръскват се само увредените зони на кожата 2 до 3 пъти на ден. (2) Свещичките се прилагат по 1 свещичка дневно в продължение на 10 дни при хемороиди, проктити, анални и перианални фисури и рагади.

Противопоказания: Свръхчувствителност към компонентите и ексципиентите.

CICATRIDINA® vaginalette (Farma-Derma) – вагинални овули 2 g, съдържащи: натриева сол на хиалуроновата киселина 5 mg, маслени екстракти от *Centella asiatica*, *Calendula officinalis* и *Aloë vera* по 60 mg, етерично масло от чаено дърво 2 mg, полусинтетични глицериди и консерванти (оп. 10 бр.). МИ. *Протектира вагиналната лигавица и улеснява нейната регенерация и цикатризация*. Показан е след раждане, гинекологични операции, колоноскопия, травми, химио- и лъчетерапия, а също при колпосклерозис. Предписва се по 1 овула вечер. Cicatridina не трябва да влиза в контакт с очите и не трябва да се поглъща. Овулите са противопоказани при повишена чувствителност към компонентите и ексципиентите.

DEXPANTHENOL – INN (АТС кодове: A11HA30 и D03AX03)

●**Panthenol®** (Chauvin ankerpharm GmbH) – дермален спрей-пана 4,63% 138 ml във флакони (оп. 1 бр.). ●**Pantogel®** (Активис ЕАД) – гел 5% 40 g в туби (оп. 1 бр.). ●**Pantogel vital®** ("Активис" ЕАД) – крем 6% 40 g в туби (оп. 1 бр.). ▲ Декспантенол принадлежи към витамините от група В. Производно е на пантотеновата киселина. При попадане в

клетките се метаболизира в пантотенова киселина. Тя влиза в състава на ацетил-CoA, който изпълнява важна роля в процесите на ацетиране и окисление. Участва във въглехидратната и мастната обмяна, в биосинтеза на ГКС и в регенерацията и растежа на кожата и лигавиците. Стимулира образуването на епителната тъкан.

Показания: Повърхностни изгаряния, иритативни дерматити (вкл. соларен дерматит), декубитуси, фотодерматити, еритем след излагане на УВЛ; за подобряване грануляцията и епителизацията на торпидни рани; рагади на кожата и лигавиците, ерозии в областта на шийката на матката, рагади и фисури на мамилите (свързани с кърмене; преди всяко кърмене мамилите се почистват с преварена вода), *parikin dermatitis* по седалището у кърмачета.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Изборът на подходящата лекарствена форма се определя от локализацията и тежестта на болестния процес. Декспантенол се прилага от 1–3 пъти на ден. В периода на лактация декспантенол се нанася върху мамилите (гръдните зърна) след всяко кърмене, без опасност за кърмачето.

Нежелани реакции: Рядко – контактна алергия. Декспантеноловите продукти не влияят върху способността за шофиране и работа с машини.. Аерозолните форми са лесно запалими. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към декспантенол и някоя от съставките на лекарствените продукти (карбомер 40, триетаноламин, пропиленгликол, ЕДТА динатриум, ментол, етанол, метил- и пропилапарахидроксибензоат).

ENOXOLONE – INN (АТС код: D03AX10)

● **Dermanox*** (Nycomed) – крем 2% 40 g в туба (оп. 1 бр.). Съдържа *глициритинова киселина*, която се получава от глицерицизиновата, извлечена от сладък корен. Намалява отока и вазодилатацията, а също и секрецията на IL-8. Има противовъзпалително и омекобяващо действие. *Улеснява цикатризацията*. Еноксолон е показан за *локална терапия* на алергични или инфекциозни дерматити и язви на кожата.

EXTRACTUM CENTELLAE ASIATICA (АТС код: D03AX00)

● **Madecassol*** (Laroche Navarion) – таблетки 10 mg (оп. 25 бр.); крем 1% 10 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Medicasol®** (Gingira) – спрей емулсия за външно приложение 30 ml във флакони (оп. 1 бр.). Представлява стандартизиран екстракт от растението *Centella asiatica*. Активните му принципи са мадекасова киселина, азиатикова киселина и азиатикозид. ▼ Madecassol има орална бионаличност 50% и $t_{1/2}$ 72 h. ▲ Увеличава синтеза на колаген с 30%, потиска растежа на фибробластите, стабилизира лизозомните мембрани. Стимулира развитието на еластична тъкан и възстановява колагеновата структура на венозната стена. Това води до почистване на язвените дефекти, последвано от тяхното зарастване, отслабване на отока и изтръпването на крайниците.

Показания: Келоиди; трудно заздравяващи рани и стягащи кожни цикатрикси след тежки изгаряния, травми или операции; варици на крайниците (вкл. предизвикани от препарати, съдържащи естрогени и/или прогестини); варикозни язви, слабост на клапния апарат на вените; трофични язви и фистули; склеродермия; язви вследствие на лъчетерпия; във възстановителния период след оперативно лечение на слоновост (лимфостаз на долните крайници); увреждане на тъканите след епизиотомия и диатермокоагулация; за лечение на неголеми хирургични рани и изгаряния от по-лека степен; в постоперативния период след тимпанопластика и фарингостомия; хроничен отит.

Приложение: Орално Madecassol се предписва в ДД 30–60 mg в продължение на 1–3 мес. Кремът или спрей се нанасят под формата на тънък слой върху болния участък 1–2 пъти на ден.

Нежелани реакции: Диария, рядко – алергични явления. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Madecassol.

EXTRACTUM SANGUINIS DEPROTEINISATUM SICCUM (АТС код: D03AX00)

● **Actovegin*** (Nycomed Austria GmbH) – крем 5% 20 g в туби (оп. 1 бр.); унгвент 5% 20 g в туби (оп. 1 бр.); гел 20% в туби по 20 g (оп. 1 бр.). ● **Solcoseryl®** (Алкалоид ЕООД) – инжекционен разтвор 85 mg/2 ml (оп. 30 бр.); гел 10% 20 g и унгвент 0,207% 20 g в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). ▲ Изброените лекарствени продукти представляват химически и биологично стандартизирани депотеинизирани, неантигени и апиогени *хемодиализати*, получени от кръвта на млади телата. Те *съдържат* гликолипиди, нуклеозиди, нуклеотиди, аминокиселини, олигопептиди, незаменими микроелементи, електролити, междинни продукти на въглехидратната и мастната обмяна. Лекарствените продукти повишават и подобряват използването на кислород и глюкоза от тъканите особено в условия на хипоксия. Стимулират биосинтеза на АТФ. Ускоряват регенерацията на увредените клетки и тъкани и улесняват тяхната ревазуларизация.

Показания: Заболявания на периферните съдове (облитериращ ендартериит, диабетична ангиопатия, варици на краката); трофични язви, трудно заздравяващи рани, химически и термични изгаряния, измръзвания, механически травми.

Приложение: *Кожният унгвент, кремът и гелът* се нанасят в тънък слой върху поражения участък 2–3 пъти на ден. *Ампулите Solcoseryl* се инжектират венозно или интраартериално в доза от 5 до 10 ml/24 h. При *облитериращ ендартериит* интраартериалната ДД може да достигне 50 ml, като терапията продължава около 6 седмици. При *изгаряне* ежедневно струйно венозно или инфузионно се прилагат по 10–50 ml Solcoseryl в продължение на 4–5 седмици. При ХВН дозата е 5–20 ml i.v. всеки ден или през ден в продължение на 1 мес.

Нежелани реакции: Локален оток и парене, кожни обриви, анафилактични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препаратите.

TROLAMINE – INN (АТС код: D03AX00)

● **Biafine®** (Laboratoire MEDIX) – дермална емулсия, съдържаща 0.67% троламин (*триетаноламин*) в бутилки по 46,5, 93 и 186 g (оп. по 1 бр.). *Алкохолна дерматоантисептик*.

Приложение: При *вторичен еритем* в резултат на радиотерапия Biafine се нанася върху поражения участък от кожата 2 до 3 пъти на ден, чрез леко масажиране. При *изгаряния от I или II степен* след внимателно почистване на

раната се нанася дебел слой Biafine върху поразения кожен участък 2 до 4 пъти на ден. Ако се налага, той се покрива с влажен компрес.

Нежелани реакции: В редки случаи е възможно да се наблюдават парене и контактен дерматит.

Противопоказания: Biafine е противопоказан при свръхчувствителност към триетаноламин, кървящи и инфектирани рани.

D03B Ензими

D03BA Протеолитични ензими

COLLAGENASE – INN (АТС код: D03BA02)

● **Iruzol Mono**[®] (T.J. Smith & Nephew Ltd) – унгвент в алуминиеви туби по 20 и 30 g (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент има 0.6 IU колагеназа и 0.12 IU протеинази. ▼ Плазменият полуживот на колагеназата върху раневата повърхност е 24 h. Ефективността ѝ нараства при прилагане под леко компресивна превръзка. ▲ Ферментативната активност на препаратата е температуро- и pH-зависима. Най-добра ефективност се наблюдава при температура 30–40 °C и pH 6–8. Приложена локално, колагеназата хидролитично разгражда отпадъчните белтъчни продукти на раните и язвите, способства за тяхното почистване и гранулиране. Върху интактния епител, мастна и мускулна тъкан тя не действа.

Показания: За ферментативно почистване на рани и язви, декубитуси, изгаряния, измръзвания, гангрена, както и при подготовка на кожата за трансплантация.

Приложение: Унгвентът се прилага 1–2 пъти на ден след предварително механично почистване на сквамите и корустите, но без подсушаване (при влага активността на препаратата е по-висока). За подобряване пенетрацията на препаратата се правят скарификации в областта на некрозата. Средната продължителност на лечението е от 1–2 седмици. След поява на грануляции препаратът не се прилага.

Нежелани реакции: Парене в областта на приложение, контактен дерматит, кожни обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препаратата, заболявания на кръвотворния апарат.

D04 ПРОТИВОСЪРБЕЖНИ ЛЕКАРСТВА

D04A Противосърбежни средства, вкл. антихистамини, локални анестетици и др.

D04AA Антихистамини за локално приложение

CHLOROPYRAMINE – INN (АТС код: D04AA09)

● **Allergosan**[®] (Софарма АД) – крем и унгвент 1% в туби по 18 g (оп. по 1 бр.). Блокира H₁-хистаминергичните и M-холинергичните рецептори. Показан е при фармакогенни и хранителни екзантеми, ухапване от насекоми, соларен дерматит. Кремът или унгвентът се нанасят на тънък слой върху засегнатия участък на кожата 1–2 пъти дневно. Може да предизвика парене, ксерозис.

DIMETINDENE – INN (АТС код: D04AA13)

● **Fenistil gel**[®] (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 0,1% в туби по 30 g (оп. 1 бр.). Диметинден е H₁-блокатор с изразено антиалергично и антипруригинозно действие. Използва се при хронична екзема и уртикария, соларен дерматит, инсектен дерматит, фитоерматити, изгаряне I степен. Гелът се нанася на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 2–4 пъти дневно.

DIPHENHYDRAMINE – INN (АТС код: D04AA32)

● **Dermodrin**[®] (Pharmazeutische Fabric Montavit GmbH) – унгвент 2% в алуминиеви туби по 20, 30, 50 и 100 g (оп. 1 бр.).
● **Psilo-Balsam**[®] (Stada Arzneimittel AG) – гел 1% в туби по 20 и 50 g (оп. 1 бр.). ▲ Дифенхидрамин е H₁-блокатор. Проявява антиалергично, антипруригинозно и местно анестезиращо действие.

Показания: Соларен дерматит; изгаряне I степен; реакции след ухапване от насекоми.

Приложение: Унгвентът се нанася на тънък слой върху засегнатия участък на кожата 2–3 пъти дневно.

Нежелани реакции: Контактен дерматит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дифенхидрамин или консерванта цетилпиридин; деца под 2 г.

D04AB Локални анестетици

LIDOCAINE – INN (АТС код: D04AB01)

● **Lidiam**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем 4% в туби по 5 или 30 g съответно плюс 2 или 10 оклузивни превръзки (оп. по 1 бр.). ● **Lidocain EGIS**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – 10% дермален спрей за външно приложение в стъклени бутилки по 38 g (оп. 1 бр. с механично пластмасово дозиращо устройство). Спреят съдържа ≥ 650 ЕД по 4.8 mg. ● **Lidocain Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – унгвент 5% в туби по 40 g (оп. 1 бр.). ● **Versatis**[®] 5% (Grünenthal GmbH) – лечебен пластир, съдържащ 5% лидокаин, с размер 10 x 14 cm (оп. по 5, 10, 20, 25 и 30 бр.).

Лекарствените продукти са показани за получаване на повърхностна анестезия при рагади на гърдните зърна, изгаряне, хемороиди, поражения при рентгеново облъчване, кариес на предните зъби, при пробване на протези, за

обезболяване на областта от кожата преди поставяне на инжекция, за обезболяване преди ректоскопия, ендотрахеална манипулация и др.). За облекчаване на *постхерпетична болка* при възрастни и ПНВ се използва лидокаин под форма пластр. Болезнената зона трябва да се покрие с необходимия брой пластри (евентуално при тяхното моделиране може да се използва ножица) един път на денонощие в продължение на 12 h (вж. още гл. N01BB).

D04AX Други противосърбежни средства

MENTHOL GALEN – PHARMA® 2% ("Гален – Фарма" ООД) – дермален унгвент 2% 100 g (оп. 1 бр.). За симптоматична терапия на сърбящи дерматози, уртикария и невродермит. Върху засегнатия кожен участък се нанася на тънък слой 2 до 3 пъти на ден.

D05 АНТИПСОРИАТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

D05A Антипсориаитични препарати за локално приложение

D05AX Други антипсориаитични препарати за локална апликация

ALGOPIX® (Медика АД) – шампоан във флакони по 200 ml (оп. по 1 бр.). В 100 ml шампоан се съдържат 3 g екстракт от зелени водорасли, 1 g салицилова киселина и 500 mg хвойнов катран. ▲ Съдържащите се в екстракта от зелени водорасли БАВ (аминокиселини, стероли, витамини, минерали, азулени и др.) имат регенеративна и противовъзпалителна активност. Салициловата киселина проявява кератолитично, антипруригиозно и противовъзпалително действие. Хвойновият катран регулира клетъчната пролиферация и подобрява кръвообращението.

Показания: Суха и мазна себорея, себореен дерматит, psoriasis vulgaris със засягане на капилициума.

Приложение: Приложението на продукта трябва да бъде ограничено само върху окосмената част на главата. Върху предварително намокрена коса се нанасят 15–20 g шампон като посредством фрикции капилициума се покрива с пяна. Нанесеният шампоан престоява 5–10 min, след което се изплаква обилно с вода. Препоръчва се трикратно използване на шампоана в продължение на 1–2 седмици като след постигане на лечебен ефект честотата на приложение е 1–2 пъти седмично. При зачервяване на кожата и/или появата на сърбеж след прилагане на шампоана е необходимо да се преустанови използването му. Да се избягва излагането на слънчева светлина до 24 h след използването на Алгопикс. Повишено внимание е необходимо при лица с бронхиална астма и други атопични болести.

Нежелани реакции: В редки случаи са възможни кожни реакции на свръхчувствителност – зачервяване, пруритус, парене. Алгопикс може да доведе до промени в цвета на косата при индивиди със светли, изрусени или боядисани коси.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активните или помощните вещества. Шампоанът не се прилага върху кожа с нарушена цялост, лигавици, устна кухина и очи. Алгопикс не се прилага в детска възраст, бременност и лактация. Не трябва да се прилага по време на UV-терапия или с козметични продукти със силно изсушаващ кожата ефект.

CALCIPOTRIOL – INN (ATC код: D05AX02)

● **Daivonex®** (Leo Pharmaceutical Products) – крем и унгвент с концентрация 50 mcg/g в туби по 30 и 100 g (оп. по 1 бр.); разтвор за външно приложение с концентрация 50 mcg/g във флакони по 30 и 60 ml (оп. по 1 бр.). **USAN:** Calcipotriene. ▲ Daivonex е *синтетичен аналог на холекалциферола*. Той се свързва с вътреклетъчен рецептор, локализиран в кератиноцитите, дермалните фибробласти, макрофагите, Т-лимфоцитите и лангерхансовите клетки. Инхибира пролиферирането и стимулира терминалното диференциране на кератиноцитите.

Показания: Psoriasis vulgaris (placata).

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Унгвентът или кремът се нанасят под форма на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 2 пъти дневно (за предпочитане сутрин и вечер). Намазаната с Daivonex площ не трябва да превишава 40% от общата кожна повърхност на тялото. Няколко капки от разтвора се накарват върху засегнатите участъци на капилициума сутрин и вечер. Терапевтичният ефект на Daivonex се проявява след 1–2 седмично лечение. Лечебният курс продължава 6–8 седмици. След всяка употреба ръцете трябва да се измият обилно с вода и сапун.

Нежелани реакции: Еритем, сърбеж, парене и ксерозис в мястото на прилагане на Daivonex. При *предозиране* (Daivonex >100 g седмично) се развиват хиперкалциемия и хиперкалциурия, проявяващи се с мускулна слабост, умора, повръщане, констипация, полидипсия. При деца поради по-голямото съотношение кожна повърхност/т.м. рискът от проява на хиперкалциемия е по-висок в сравнение с възрастни. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите или някоя от неговите съставки, нарушения на калциевия метаболизъм. Поради възможност от раздразване на кожата и увеличаване степента на системна резорбция, не се препоръчва аплицирането на унгвента по кожата на лицето и в интертригиозните участъци. Daivonex не трябва да се прилага в очите или върху кожата на лицето.

CALCIPOTRIOL & BETAMETHASONE (ATC код: D05AX52)

● **Daivobet®** (LEO Pharma A/S) – унгвент в туби по 15, 30, 60, 100 и 120 g, съдържащи *калципотриол* 50 mcg/g и *бетаметазон* дипропионат 500 mcg/g (оп. по 1 бр.); гел, съдържащ *калципотриол* 50 mcg/g и *бетаметазон* дипропионат 500 mcg/g в полиетиленови бутилки по 15, 30, 60, 100 и 120 g (оп. по 1 бр.). ● **Enstilar®** (Leo Pharma A/S) – пяна в туби по 60 g, съдържащи *калципотриол монохидрат* 50 mcg/g и *бетаметазон* дипропионат 500 mcg/g в алуминиеви туби (оп. по 2

бр.). ●**Portribet®** (Sandoz d.d.) – унгвент в туби по 15, 30, 60 и 120 g, съдържащи *калципотриол монохидрат* 50 mcg/g и *бетаметазон дипропионат* 500 mcg/g в алуминив туби (оп. по 1 бр.). ●**Xamiol®** (LEO Pharma A/S) – гел, съдържащ *калципотриол* 50 mcg/g и *бетаметазон дипропионат* 500 mcg/g в полиетиленови бутилки по 15, 30, 60, и 120 g (оп. по 1 бр.). ▲ Калцифероловият аналог калципотриол предизвиква диференциация и потиска пролиферацията на кератиноцитите, което има основна роля в патогенезата на псориазиса. Бетаметазонът действа противовъзпалително и имunosупресивно.

Показания: Psoriasis vulgaris.

Приложение: Унгвентът се нанася върху засегнатия участък 1 път на ден. Обработената площ не трябва да превишава 30% от т. п. МЕД е 15 g унгвент, а МДД – 100 g. Лечебният курс продължава до 28 дни.

Нежелани реакции: Сърбеж, обрив, парене или болка на кожата, дерматит, еритем, екзема, обостряне на псориазис, пустулозен псориазис (рядко), промени в пигментацията в областта на апликация на унгвента, атрофия на кожата, телеангиектазии, хиперхидроза, периорален дерматит, контактен дерматит, депигментация и колоидни мехурчета.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на Daivobet; пациенти с нарушен калциев метаболизъм; вирусни, микотични, бактериални, туберкулозни, луетични или паразитни дерматози, кожни лезии, розацея, периорален дерматит, acne vulgaris, атрофия на кожата, перианален и генитален пруритус.

TAZAROTENE – INN (ATC код: D05AX05)

●**Zorac®** (Pierre Fabre Medicament) – гел 0,05% и 0,1% в туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ▲ Tazarotene е *синтетичен ретиноид*, който модулира диференциацията и пролиферацията на епитела. Освен това притежава известна противовъзпалителна активност.

Показания: Локална терапия на psoriasis и acne vulgaris.

Рисков фактор за бременността: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При *псориазис* препаратът се нанася (2 mg/cm²) върху плаките един път на ден вечер. Общото количество гел не трябва да покрива повече от 20% от кожата на тялото. Ако преди прилагане на препарата пациентът е взел баня или вана, трябва да се изчака подсушаването на кожата. В клинични условия tazarotene е прилаган най-много до 12 мес. за локално лечение на псориазис. Препаратът се прилага локално при деца над 12 г. и възрастни. При *акне* след внимателно почистване и подсушаване на кожата на лицето, гелът се нанася под форма на тънък филм (2 mg/cm²) 1 път на ден, вечер. С гела трябва да бъде намазана цялата засегната част от кожата. С tazarotene са провеждани клинични изследвания за лечение на акне с продължителност ≤12 седмици. При терапия на псориазис трябва периодично да се контролира ГЛК, вкл. серумите нива на трансаминазите.

Нежелани реакции с честота над 10% – локален сърбеж, парене, еритем, дразнене, кожна болка; *от 1 до 10% –* обрив, иритативен контактен дерматит, локално възпаление, кървене, суха кожа, промени в цвета на кожата; При *предозиране –* зачервяване и десквамация на кожата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към tazarotene или други ретиноиди (изотретиноин, третиноин, етретинат); бременност; деца <12 г. Трябва да се избягва контакта на гела с очите. Гелът не трябва да се поглъща.

D05B Антипсориаитични препарати за системно приложение

D05BB Ретиноиди

ACITRETIN – INN (ATC код: D05BB02)

●**Neotigason®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 10 и 25 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▲ Ацитретин е производно на ретиноевата киселина. Регулира процесите на регенерация, диференциация и вродено заболяване на клетките на кожата.

Показания: Дерматози, протичащи с тежки кератози (псориаитична еритродермия, локализиран или генерализиран псориазис), вроден ихтиозис, болест на Даре.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: ДД се назначава в 1 орален прием. ДД за възрастни е 25–75 mg, а за деца – от 0,5 до 1 mg/kg (МДД за деца е 35 mg).

Нежелани реакции: Сухост на лигавиците, хейлит, конюнктивит, чупливост на ноктите, паронихия, изтощаване на кожата на цялото тяло, зрителни смущения при свечеряване, преходно повишение на плазмените концентрации на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза, хиперкалциемия, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия, болки в мускулите и костите, хиперостоза и тъканна калциноза. **Противопоказания:** Бъбречно и чернодробно увреждане, хиперлипидемия; едновременно приложение с тетрациклини, ретиноиди, ретинол или метотрексат; бременност, лактация; повишена чувствителност към ацитретин.

D05BX Други системни антипсориаитични лекарства

EFALIZUMAB – INN (вж. гл. L04AA)

D06 ПРОТИВОМИКРОБНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

D06A Антибиотици за локално приложение

D06AA Тетрациклини

TETRACYCLINE – INN (АТС код: D06AA04)

● **Imex®** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – унгвент 3% по 5 и 20 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Tetracycline Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – 3% 20 g в туби (оп. 1 бр.). ▲ Тетрациклин се свързва с рибозомната 30S-субединица и потиска протеиновия синтез, като действа бактериостатично върху Грам-положителни (*Streptococcus* spp., *S. aureus*, *Corynebacterium*, *Listeria* spp.) и Грам-отрицателни (*Propionibacterium acnes*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. aeruginosa*) микроорганизми, хламидии, рикетсии, микоплазми.

Показания: Фоликулити, контагиозно импетиго, изгаряне, еризипел, еритразма, *acne vulgaris*, болест на Дюринг (херпетиформен дерматит), трофични язви; инфектирани рани, вторично инфектирани дерматити.

Рискова категория за бременността: В (при локална апликация); D – при система апликация.

Приложение: Тънък слой унгвент се нанася върху засегнатите кожни участъци 2–3 пъти дневно. Курсът на лечение продължава до 14 дни.

Нежелани реакции: Еритем, десквамация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към тетрациклини.

D06AX Други антибиотици за локално приложение

CHLORAMPHENICOL – INN (АТС код: D06AX02)

● **Chlornitromycin®** („Актавис“ ЕАД) – унгвент 2% в туби по 20 g (оп. 1 бр.). ▲ Хлорамфениколът потиска протеиновия биосинтез и действа бактериостатично по отношение на Грам-положителни (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) и Грам-отрицателни (*Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Ps. aeruginosa*) бактерии.

Показания: Фоликулити; контагиозно импетиго; еризипел; вторично инфектирани дерматити; изгаряне; *acne vulgaris*; *rosacea*.

Приложение: Тънък слой унгвент се нанася върху засегнатите кожни участъци 3–4 пъти дневно.

Нежелани реакции: Парене и сърбеж; уртикария; везикулозен обрив. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хлорамфеникол.

FUSIDIC ACID – INN (АТС код: D06AX01)

● **Fucidin®** (Leo Pharma A/S) – крем 2% 15 g (Fusidic acid като хемихидрат) и унгвент 2% 15 g (Sodium fusidate) в туби (оп. по 1 бр.). ▲ Фузидовата киселина е антибиотик със стероидна структура. Инхибира протеиновия биосинтез и действа бактериостатично предимно на Грам-положителни бактерии и някои Грам-отрицателни коки. Високочувствителни са *Staphylococcus aureus* (вкл. бета-лактамазопродуциращи щамове), *Corynebacterium* spp. и *Clostridium* spp. Умерено чувствителни са стрептококите. Няма данни за развитие на кръстосана резистентност между фузидова киселина и други антибиотици.

Показания: Контагиозно импетиго, фоликулити, фурункули, еритразма.

Приложение: Кремът, респ. унгвентът се нанасят на тънък слой от 2 до 3 пъти на ден (при използване на оклузивна превръзка – до 2 пъти дневно) в продължение на 7 дни.

Нежелани реакции: Локален еритем и парене. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствените продукти.

GENTAMICIN – INN (АТС код: D06AX07)

● **Gentamicin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – кожен унгвент и крем 0,1% в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ▲ Аминозид с ПМС, включващ: *P. aeruginosa*, протеуси, стафилококи, гонококи, холерни вибриони, коли-бактерии, салмонели, шигели, пасторели, сарцини, микоплазми, бруцели.

Показания: Бактериални дерматоинфекции; сепсис; вторично инфектирани изгаряния; инфектирани рани.

Приложение: Гентамициновият крем, респ. кожният унгвент се прилагат 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Еритем, парене, сърбеж.

Противопоказания: Повишена чувствителност към гентамицин, аминогликозиди или помощните вещества.

MUPIROCIN – INN (АТС кодове: D06AX09 и R01AX06)

● **Bactroban™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – дермален унгвент 2% в туби по 10, 15 и 30 g; назален унгвент 2% в туби по 1 и 3 g (оп. по 1 бр.). ● **MupiroNasal®** (Антибиотик – Разград) – назален унгвент 2% 3 g в туба (оп. 1 бр.). ▲ Мупироцин потиска протеиновия синтез и действа бактериостатично по отношение на *Staph. aureus* (вкл. MRSA), *Streptococcus* spp. (с изключение на група D), *E. coli*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*.

Показания: Фоликулити, фурункулоза, импетиго, инфектирани екзема ектима (причинена най-често от *Str. pyogenes*), инфектирани травматични лезии (напр. охлузвания, ухапвания от насекоми, леки рани и леки изгаряния); елиминиране на назално стафилококово носителство (вкл. при пациенти на диализа).

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Дермалният унгвент се прилага под форма на тънък слой върху засегнатите участъци на кожата 2–3 пъти дневно. Курсът на лечение продължава 7–10 дни. По преценка на лекаря може да се използва оклузивна превръзка.

Назалният унгвент се прилага 2 пъти на ден в доза колкото главичката на кибритена клечка за профилактика и лечение на стафилококово носителство в продължение поне на пет дни.

Нежелани реакции: Локално парене и сърбеж. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към мупироцин, приложение повече от 10 дни.

NEOMYCIN – INN (АТС кодове: D06AX04 и J01GB05)

● **Neomycinum TC®** (Tarchomin Pharmaceutical Works “Polfa” S.A.) – дермален спрей-суспензия 11,72 mg/g в алуминиеви флакони с вместимост 32 g (оп. 1 бр.). Неомицинът е показан е за локална терапия на гнојни дерматологични заболявания, особено причинени от стафилококи (фурункули, фурунгулоза, контаминозно импетиго), гнојни усложнения при алергични дерматози, инфектирани неголеми изгаряния и измръзвания. Поразените кожни участъци се напръскват 2–4 пъти на ден в продължение на 2–3 s, като флаконът се държи вертикално на разстояние 15–20 cm. Неомусин има незначителна орална бионаличност (3%). В САЩ и други държави се използва р.о. като адювантно средство при хепатална кома и хепатална енцефалопатия. Поради изразената нефротоксичност трябва да се контролира бъбречната функция. У нас неомицин се прилага локално.

NEOMYCIN & BACITRACIN – INN (АТС код: D06AX00)

● **Baneocin®** (Sandoz GmbH) – унгвент в туби по 20 g (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент има неомицин 5000 IU и бацитрацин 250 IU. ● **Topocin®** („Талодерма“ ООД) (не е в наличност) – дермален прах 5 g във флакони (оп. 1 бр.). В 1 g прах се съдържат 3500 IU Neomycin sulfate и 2500 IU Zinc Bacitracin. ▲ Неомицинът е аминозид с бактерицидна активност по отношение на Грам-отрицателни (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *P. aeruginosa*) и Грам-положителни (нехемолитични стрептококи, *Staphylococcus spp.*, *Listeria*, *Corynebacterium*) бактерии и коки. Бацитрацин е полипептиден антибиотик, повлияващ предимно Грам-положителни микроорганизми.

Показания: Локално лечение на епидермална пиодермия, инфектирани рани и изгаряния, фоликулит, профилактика на бактериални инфекции, контагиозно импетиго, вторично инфектирани дерматити и др.

Приложение. Лекарствените продукти се прилагат външно 1–3 пъти на ден (при изгаряне 1 път през няколко дни). Използват се в дерматологията, отологията, ринологията, хирургията.

Нежелани реакции: Контактен дерматит.

Противопоказания: Повишена чувствителност към аминозиди и/или бацитрацин. Продуктите, съдържащи неомицин и бацитрацин, не трябва да се използват за лечение на рагади на млечните жлези при кърмещи жени.

D06B Синтетични АБС за локално приложение

D06BA Сулфонамиди

SILVER SULFADIAZINE – INN (АТС код: D06BA01)

● **Dermazin®** (Lek Pharmaceuticals d.d.) – крем 1% в туби по 25 и 50 g (оп. по 1 бр.). ▲ Продуктът се разгражда на сулфадиазин (проявяващ конкурентен антагонизъм с ПАБК) и сребърен йон. Има широк бактериостатичен спектър. Повлияват и някои гъбички (*Candida*, *Aspergillus*, *Phycomycetes*).

Показания: Изгаряния, рани, язви, декубитуси, трансплантация на кожа.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Засегнатият кожен участък се намазва 1–2 пъти на ден до 1 път през няколко дни (напр. при изгаряне). Продуктите могат да се нанасят директно върху раната или на стерилна марля под форма слой с дебелина 2 до 3 mm. Старият слой крем се отстранява със стерилна марля. Лечението продължава до епителизиране на раната.

Нежелани реакции: Болка в мястото на приложение, контактен дерматит, диспептични нарушения (в случай на системна резорбция). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към silver sulfadiazine, сулфонамиди или някоя от съставките на крема (полисорбат 60, полисорбат 80, глицерилмоностеарат, цетилов алкохол, течен парафин, пропиленгликол), вроден дефицит на Г6ФД.

SILVER SULFATHIAZOLE – INN (АТС код: D06BA02)

● **Argosulfan®** (Pharmaceutical Works Jelfa S.A.) – крем 2% по 40 и 400 g (оп. по 1 бр.). ▲ Бактериостатичният му спектър обхваща: Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии и коки.

Показания: Инфектирани рани, изгаряния, интертриго, декубитуси.

Приложение: Засегнатият участък се намазва от 1–2 пъти на ден до 1 път през няколко дни до епителизиране на раната.

Нежелани реакции: Болка в мястото на приложение, контактен дерматит, диспептични нарушения (при системна резорбция на препарата). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към сулфонамиди, дефицит на Г6ФД в еритроцитите.

SULFATHIAZOLE – INN (АТС код: D06BA02)

● **Norsulfazol Kupro®** („Купро 94“ ЕООД) – дермален прах по 5 и 10 g в полипропиленов флакони с апликатор за посипване (оп. по 1 бр.). ● **Norsulfazol Toni-M®** („Тони М“ ООД) – дермален прах по 5 и 10 g в полипропиленов флакони с апликатор за посипване (оп. по 1 бр.). ● **Norsulfazol VT®** („Бета Фарма“ АД) – дермален прах 10 g в полиетиленови флакони с апликатор за посипване (оп. 1 бр.). ● **Sulfathiazole Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален прах 5 g в

пластмасов флакон (оп. 1 бр.). ▲ Действа бактериостатично спрямо Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии и коки.

Показания: Открити рани (вкл. от изгаряне от I и II степен с обща повърхност до 10 cm²).

Приложение: Поразеният участък се посипва с препарата 3 до 4 пъти на ден, до овладяване на бележите на възпаление, но не по-дълго от 2 седмици.

Противопоказания: Повишена чувствителност към сулфонамиди, локални анестетици от групата на ПАБК, бои за коса, ексудирани, ерозивни и язвени увреждания, тежки бъбречни и чернодробни заболявания, СН, вроден дефицит на Г6ФД, малки деца, бременност, кърмене.

D06BB Противовирусни лекарства

ACICLOVIR – INN (ATC кодове: D06BB03, G01AX02 и S01AD03)

● **Acic®** (Hexal AG) – крем 5% 2 g (оп. 1 бр.). ● **Aciclovir Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – крем 5% в туби по 5 и 10 g (оп. по 1 бр.); таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Aciclovir AL®** (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 200 mg (оп. 25 бр.); таблетки по 400 и 800 mg (оп. по 35 бр.). ● **Acyclostad®** (Stada Arzneimittel AG) – крем 5% 2 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Acyclovir Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – крем 5% 5 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Viranti®** (Alvogen IPCo S.àr.l) – пръчица за кожа (cutaneous stick) 5% 3 g (оп. 1 бр.). В 1 пръчица се съдържат 150 mg ацикловир. ● **Zovirax™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – прах за инфузионен разтвор 250 mg в стъклен флакон (оп. 5 бр.); таблетки 200 mg (оп. 25 бр.); таблетки 800 mg (оп. 35 бр.); крем 5% в туби по 2 и 10 g (оп. по 1 бр.); очен унгвент 3% 4.5 g (оп. 1 бр.). ● **USAN:** Acyclovir. ▲ След като навлезе в инфектираните клетки на макроорганизма вирусната тимидинкиназа фосфорилира ацикловир до моно-, ди- и трифосфат. Последният избирателно блокира вирусната ДНК полимераза (обратна транскриптаза). Активен е особено срещу *H. simplex virus 1* и 2. Повлиява още *varicella-zoster virus* и по-малко – Cytomegalovirus и Epstein-Barr virus.

Показания: Рецидивиращ генитален и лабиален херпес, причинени от *H. simplex virus*.

Приложение: Кремът или унгвентът се нанасят на тънък слой 5–6 пъти дневно през 4 h. Курсът на лечение продължава 5–10 дни. *Дермалните пръчици Viranti* се използват при херпес симплекс вирусна инфекция на устните и лицето при деца и възрастни. Те се прилагат локално върху лезиите или образуващите се лезии 5 пъти на ден през интервали от 4 h поне 4 дни (като през нощта не се прилага). Лечението трябва да започне възможно най-рано. Ако лезията не е излекувана, терапията може да продължи до 10 дни.

Нежелани реакции: Локален еритем, парене, болка, ксерозис. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ацикловир.

DOCOSANOL – INN (ATC код: D06BB11)

● **Erazaban®** (Maxima Healthcare Ltd) – крем 10% в туби от 2, 5 и 15 g (оп. по 1 бр.). Docosanol е наситен мастен алкохол, който *инхибира фузията на херпесния вирус в клетката на гостоприемника* и по този начин предотвратява вирусната репликация. Показан за локално лечение на рецидиваща лабиална *herpes simplex* вирусна инфекция в началните стадии у имунокомпрометирани възрастни и деца над 12 г. Може да предизвика главоболие, сърбеж, обриви, диария.

IMIQUIMOD – INN (ATC код: D06BB10)

● **Aldara®** (Meda AB Box) – крем 5% в сашета (оп. 12 бр.). ▲ Имиквимод активира макрофаги и други клетки чрез свързване със специфични рецептори, предизвиквайки секреция на провъзпалителни цитокини (IFN-α, TNF-α, IL-12).

Показания: *Condylomata acuminata (генитални брадавици)*, повърхностен базоклетъчен карцином, актинична кератоза (груби кожни участъци при хора, излагали се продължително на слънце).

Приложение: Преди и след използване на крема ръцете се измиват внимателно със сапун и вода, а неизползваното количество крем имиквимод се изхвърля. Всеки път се използва крем от ново саше. (1) *Генитални брадавици.* Кремът се нанася 3 пъти седмично (примерно понеделник, сряда и петък) вечер преди лягане. Чистият и подсушен участък с брадавици се намазва с тънък слой имиквимод, който се втрива в кожата, докато попие. *Кремът трябва да остане върху брадавиците 6 до 10 h* (без да се взема душ или вана). С 1 саше крем се покрива участък от около 20 cm². При брадавици по мъжките гениталии, препуциумът се издърпва назад и се измива участъкът под него. Локалната терапия с крема продължава средно 8 седмици при жените и 12 – при мъжете. Максималната продължителност на лечебния курс е до 16 седмици. (2) При *повърхностен базоклетъчен карцином* имиквимод се прилага 5 дни от седмицата (примерно от понеделник до петък вкл.) в продължение на 6 седмици. (3) За лечение на *актинична кератоза* продуктът се прилага 3 пъти седмично (понеделник, сряда и петък) в продължение на 4 седмици. Ако е необходимо след 4-седмична пауза по преценка на дерматолога, 4-седмичният лечебен курс може да се повтори.

Нежелани реакции: Изтръпване, парене, болка, дразнене, кървене, зачервяване, лющане на кожата, образуване на мехури, дерматит, обрив, грипозни симптоми.

PENCICLOVIR – INN (ATC код: D06BB06).

● **Fenivir®** (Novartis Consumer Health GmbH) – крем 1% 2 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). След локално приложение пенцикловир се активира чрез фосфорилиране до пенцикловир трифосфат, който потиска вирусната ДНК полимераза. Показан е при инфекции по устните и лицето, причинени от *H. simplex* *mun 1* и 2. Прилага се локално през интервали от 2 h в продължение на 4 дни. Подходящ е при деца над 16 г. и възрастни. Може да предизвика главоболие, еритем и локален анестетичен ефект. Не се прилага върху или около очите.

PODOPHYLLOTOXIN – INN (АТС код: D06BB04)

● **Condyline®** (Nycomed Austria) – разтвор 0,5% 3,5 ml (оп. 1 бр.). ▲ Подофилотоксин е най-активния компонент на подофилина, който представлява спиртен екстракт от растението *Podophyllum peltatum* (May apple). Подофилотоксин има цитотоксично действие със специфичен афинитет към микротубулните белтъци на делителното вретено. Инхибира епидермалната митоза в метафаза.

Показания: *Condylomata acuminata* (генитални брадавици).

Рискова категория за бременност: X.

Приложение. Лечението с Condyline Nycomed се провежда по т. нар. седмичен цикъл. Разтворът се нанася строго върху кондилома с помощта на апликатор 2 пъти дневно в 3 последователни дни. Следва пауза от 4 дни и се провежда нов седмичен цикъл на лечение. Общата продължителност на лечението е до 5 седмични цикъла.

Нежелани реакции. Локален еритем, болка, язви. При наличие на големи кондилими в областта на препуциума може да се развие оток и баланопостит (повлиява се от локално приложение на ГКС). При нанасяне на разтвора върху големи площи са възможни резорбтивни НЛР – повръщане, мускулна слабост, невропатия, отслабване на сухожилните рефлексии, кома, смърт. **Противопоказания:** Бременност, лактация, деца.

TROMANTADINE – INN (АТС код: D06BB02)

● **Viru-Merz®** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – унгвент 1% 5 g в туби (оп. 1 бр.). ▲ Тромантадин инхибира фиксацията и пенетрацията на вируса в клетките. Той повлиява *Herpes simplex virus* (1 и 2) и *Varicella-Zoster virus*. Отстранява характерните за херпесната инфекция симптоми – болка, парене и сърбеж. При прилагане на Viru-Merz още през първите 2–3 h от началото на инфекцията се прекъсва нейното развитие.

Показания: Вирози на кожата и устните, причинени от *Herpes simplex* и *Herpes zoster*.

Приложение: Гелът се втрива в поразените участъци 3–5 пъти на ден още *преди образуване* на мехурчета.

Нежелани реакции: Алергичен дерматит.

Противопоказания: Вирози в стадия след формиране на мехурчета; бременност, лактация, повишена чувствителност към препарата.

VEREGEN® (АТС код: D06BB12) (Meditrina Pharmaceuticals Ltd) – дермален унгвент, съдържащ 10% рафиниран сух екстракт от зелени листа на *Camellia sinensis* (зелен чай), в алуминиеви туби от 15 и 30 g (оп. по 1 г.). ▲ Преполога се, че чрез антиоксидантната си активност този екстракт *потиска растежа на кератиноцитите*.

Показания: *Condylomata acuminata* при имунокомпетентни пациенти над 18 г.

Приложение: Върху всички генитални и перианални кондилими се изтиска общо до около 0,5 cm (= 250 mg) мехлем три пъти на ден. Максималната продължителност на терапията е до 16 седмици. Ръцете се измиват преди и след намазване на кондиломите, върху които трябва да остане тънък слой маз.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, мукозна апликация.

D06BX Други дерматологични лекарства

INGENOL MEBUMATE – INN (АТС код: D06BX02)

● **Picato®** (Leo Pharma A/S) – дермални гелове, съдържащи по 150 mg/g и 500 mg/g гел активна субстанция в туби (оп. съответно по 3 и 2 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Механизмът му на действие е неизяснен. Показан е за лечение на нехиперкератозна, нехипертрофична актинична кератоза у *възрастни*. Когато болестният процес е локализиран по лицето, капилициума или горната част на врата, дермалният гел с концентрация 150 mg/g се прилага 1 път на ден в 3 последователни дни. При други локализации се използва гелът с концентрация 500 mg/g, който се прилага 1 път на ден в два последователни дни. Съдържанието на 1 туба покрива площ от 25 cm². Нежеланите реакции включват: еритем, образуване на крусти и везикули, лющене, локални ерозии и улцерации, рядко – инфектиране.

D07 ГЛЮКОКОРТИКОИДИ ЗА ДЕРМАТОЛОГИЧНА УПОТРЕБА

D07AA Глюкокортикоиди със слабо действие (I група)

HYDROCORTISONE ACETATE – INN (АТС код: D07AA02)

● **Hydrocortison*** – унгвенти с концентрация 1% и 2,5% в туби по 5 g (оп. по 1 бр.). ▲ Хидрокортизонът стабилизира лизозомните мембрани. Стимулира синтеза на липокортин, инхибиращ фосфолипаза A₂. Потиска левкоцитната миграция, хиалуронидазата и Т-хелперните лимфоцити. Намалява продукцията и активността на проинфламаторния IL-1. Проявява противовъзпалителен (антиексудативен и антипролиферативен), антиалергичен и имunosупресивен ефект.

Показания: Екземи, дерматити, интертриго, еритродермия, пруритус, себорейна екзема на главата.

Рисков фактор за бременността: C.

Приложение: Унгвентът се втрива в заболелите кожни участъци 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Телеангиектазии, сухост, изтъняване и атрофия на кожата; хиперпигментации, хипертрихоза, фоликулити, стероидно акне, дисхромии, катаракта. **Противопоказания:** Бактериални дерматози, дерматомикози, туберкулоза и луес на кожата, вирози, scabies.

D07AB Глюкокортикоиди с умерено действие (II група)

DESONIDE – INN (ATC код: D07AB08)

●**Locatop®** (Pierre Fabre Dermatologie) – крем 0.1% 30 g в туби (оп. 1 бр.). ▲ ГКС за локално приложение с противовъзпалително, антиалергично и антипруригиозно действие.

Показания: Контактна екзема, atopичен дерматит, себореен дерматит, непаразитно прурито, псориазис (с изключение на обширни плаки), lupus erythematosus discoides, lichen ruber planus, granuloma annulare, ухапване/ужилване от насекоми.

Приложение: Кремът се нанася върху засегнатия участък на кожата 2 пъти дневно.

Нежелани реакции: Атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, периорален дерматит, екхимози и пурпура.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препарата, първични или вторични бактериални и вирусни инфекции, микози, aspe vulgaris, rosacea, улцерозни лезии. Не се препоръчва прилагането на препарата по време на бременност и кърмене.

DEXAMETHASONE – INN (ATC код: D07AB19)

●**Dexapolcort®** (Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.) – дермален спрей 0.28 mg/g в алуминиеви флакони под налягане, съдържащи съответно 16,25 или 32.5 ml суспензия (оп. по 1 бр.). ▲ Дексаметазон е синтетичен ГКС с противовъзпалително, противосърбежно, антиалергично и противооточно действие.

Показания: Контактни дерматити, ухапвания от насекоми, уртикария, строфулус и други дерматози, отговарящи на лечението с ГКС.

Приложение: Напръсква се в продължение на 1–3 секунди 2–4 пъти дневно.

Нежелани реакции: Парене и зачервяване в зоните на прилагане, ксерозис, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит. При продължителна локална терапия с ГКС и/или нанасянето им върху големи кожни участъци е възможно развитие на системни прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към дексаметазон; бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; туберкулоза на кожата; aspe vulgaris; розацея; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; неоплазми или преканцерози на кожата.

HYDROCORTISONE BUTYRATE – INN (ATC код: D07AB02)

●**Laticort®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем и унгвент 0,1% в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ●**Locoid® Crelo** (Astellas Pharma d.o.o.) – емулсия 0,1% във флакони по 30 ml (оп. по 1 бр.). ●**Locoid® Lipocream** (Astellas Pharma d.o.o.) – крем 0,1% в туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ▲ Хидрокортизон стабилизира лизозомните мембрани. Стимулира синтеза на липокортин, инхибира фосфолипаза A₂ и блокира метаболизма на арахидонова киселина. Потиска левкоцитната миграция, хиалуронидазата и Т-хелперните лимфоцити. Намалжава продукцията и активността на IL-1. Има противовъзпалителен, антиалергичен и имunosупресивен ефект. Подобно на другите ГКС ефектите на хидрокортизон са медирирани от вътреклетъчни рецептори, общи за всички тъкани. След тяхното активиране се задействат биохимични реакции, засилващи транскрипцията на ядрената ДНК.

Показания: Екземи, дерматити, интертриго, еритродермия, пруритус, себорейна екзема на главата.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Унгвентът, кремът и гелът или емулсията се втриват в заболелите кожни участъци 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Телеангиектазии, сухост, изтъняване и атрофия на кожата; хиперпигментации, хипертрихоза, фоликулити, стероидно акне, дисхромии, катаракта. **Противопоказания:** Бактериални дерматози, дерматомикози, туберкулоза и луес на кожата, вирусни, паразитози (scabies и др.).

D07AC Глюкокортикоиди с мощно действие (III група)**BETAMETHASONE DIPROPIONATE – INN (ATC код: D07AC01)**

●**Diprosone®** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – крем с концентрация 0,5 mg/g в алуминиеви туби по 15 g (оп. 1 бр.). ▲ Бетаметазон е флуорометилпреднизолоново производно с мощен противовъзпалителен, антиалергичен и антипруригиозен ефект. Подобно на другите ГКС той стимулира биосинтеза на протеини, инхибиращи фосфолипаза A₂ и блокира метаболизма на арахидонова киселина.

Показания: Атопичен, контактен, нумуларен, себореен и соларен дерматит; lichen simplex chronicus, псориазис; eczema dyshidroticum.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лекарствените продукти се нанасят на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 1–2 пъти на ден.

Нежелани реакции: *Локални* – парене и сърбеж, ксерозис, транзитен фоликулит, хипертрихоза, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, дерматит; вторични дерматоинфекции; *системни* – рядко (при продължително прилагане върху големи кожни участъци) може да се развие хиперкортицизъм. Понякога лечението на псориазис с локални ГКС или спирането на терапията с ГКС може да предизвика развитие на psoriasis pustulosa. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; aspe vulgaris; розацея; периорален дерматит; перинален или генитален пруритус; кожни реакции след ваксиниране; деца до 12 г.; кърмене.

BETAMETHASONE VALERATE – INN (ATC код: D07AC01)

●**Betazon®** (Антибиотик – Разград АД) – крем и унгвент с концентрация 1 mg/g по 15 g в меки алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ●**Betnovate®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – крем и унгвент с концентрация 1 mg/g по 15 g в меки алуминиеви туби с

вътрешно епоксидно лаково покритие и твърда капачка от полипропилен (оп. по 1 бр.). ● **Dermocort®** (Софарма АД) – крем и унгвент 0,1% 15 g в туби (оп. по 1 бр.). ▲ Бетаметазон е *флуорометилпреднизолоново производно* с противовъзпалителен, антиалергичен и антипруригнозен ефекти. Подобно на другите ГКС той стимулира биосинтеза на протеини, инхибиращи фосфолипаза A₂, и потиска метаболизма на арахидонова киселина.

Показания: Атопичен, контактен, нумуларен, себореен и соларен дерматит; lichen simplex chronicus, псориазис; eczema dyshidroticum.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Лекарствените продукти се нанасят на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 1 до 2 пъти на ден.

Локални НЛР: Парене и сърбеж, ксерозис, фоликулит с преходен характер, хипертрихоза, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, дерматит; вторични дерматоинфекции. В някои случаи лечението на псориазис с локални ГКС или спирането на кортикостероидната терапия може да предизвика развитие на psoriasis pustulosa. **Системни НЛР:** Рядко (при продължително прилагане върху големи кожни участъци) – хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; acne vulgaris; розацея; периорален дерматит; перианален или генитален пруритус; кожни реакции след ваксиниране; деца до 12 г.; кърмене.

FLUCINOLONE ACETONIDE – INN (ATC код: D07AC04)

● **Abri cort®** („Актавис“ ЕАД) – крем и унгвент с концентрации 0.25 mg/g в алуминиеви туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ● **Flucinar®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – гел, крем и унгвент с концентрации 0.25 mg/g в алуминиеви туби по 15 g (оп. по 1 бр.). ▲ Флуоцинолон е преднизолонов ГКС с мощно антиалергично и противовъзпалително действие, свързани в голяма степен с непряко инхибиране метаболизма на арахидоновата киселина.

Показания: Алергични дерматози, невродермити, пруритус и лихенификация, екзема, псориазис интертриго, pruritus ani, себореен дерматит, изгаряне от I степен, червен плосък лишей.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Засегнатите кожни участъци се намазват 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Парене и сърбеж в зоните на прилагане на флуоцинолон, ксерозис, хипертрихоза, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, алергичен контактен дерматит; вторична инфекция на кожата. При продължително локална терапия с ГКС и/или нанасянето им върху големи кожни участъци е възможно развитие на системни прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; acne vulgaris; rosacea; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; тумори на кожата; свръхчувствителност към флуоцинолон.

FLUTICASONE – INN (ATC код: D07AC17)

● **Cutivate™** (Glaxo Group Ltd.) – крем 0,05% в туби по 15 g (оп. 1 бр.); унгвент 0,005% в туби по 15 g (оп. 1 бр.). ▲ Представлява флуориран преднизолонов ГКС от III група с мощно противовъзпалително и антиалергично действие, дължащи се на непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания: Екзема (атопична, детска, дискоидна), prurigo nodularis, псориазис (с изключение на сквамозните форми), невродерматози (lichen simplex, lichen ruber planus), себореен дерматит, дискоиден lupus erythematosus.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При екзема флутиказон се прилага 1 път на ден, а при други дерматози – 2 пъти дневно.

Нежелани реакции: Парене и сърбеж в мястото на прилагане на препарата, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, алергичен контактен дерматит; вторична дерматоинфекция. При продължително прилагане на флутиказон и/или използване на оклузивни превръзки може да се развие хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; acne vulgaris; rosacea; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; свръхчувствителност към лекарствения продукт; перианален и генитален сърбеж; бебета.

METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE – INN (ATC код: D07AC14)

● **Advantan®** (Intendis GmbH) – крем 0,1% 15 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Advantan Milk*** (Intendis GmbH) – 0,1% дермална емулсия на масло във вода (оп. по 20 и 50 g). ▲ Метилпреднизолон има по-силни от преднизолоната противовъзпалителен, антиалергичен, протившоков и имunosупресивен ефекти, свързани с непряко инхибиране на фосфолипаза A₂, стабилизиране на лизозомните мембрани, намаляване синтеза на IL-1 и др.

Показания: Атопичен дерматит; контактни дерматити; нумуларен дерматит; eczema dyshidroticum; stasis dermatitis; реакции след ухапване от насекоми. Препаратът **Advantan Milk®** е показан за локално лечение на лека до средно тежка остра екзогенна екзема (алергичен контактен дерматит, иритативен контактен дерматит, нумуларна екзема, суха екзема, екзема vulgaris) и ендогенна екзема (атопичен дерматит, невродерматит), тежка форма на възпалена себорейна екзема.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Тънък слой крем или унгвент се нанасят върху засегнатите участъци на кожата 1 път дневно. Курсът на лечение не трябва да продължава повече от 4 седмици при децата и 12 седмици – при възрастните. На възрастни и деца препаратът **Advantan Milk®** се назначава 1 път дневно, като тънък слой леко се втрива в засегнатите зони на кожата. Лечението не трябва да е по-дълго от 2 седмици при възрастни. При тежка форма на възпалена себорейна екзема засегнатите кожни участъци от лицето не трябва да бъдат третираны повече от 7 дни. Продължителността на лечението при деца трябва да бъде минимална.

Нежелани реакции: При продължително локално прилагане на метилпреднизолон – парене и сърбеж в мястото на прилагане на препарата, атрофия на кожата, фоликулит, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, хипопигментации, хипертрихоза; при прилагане върху големи кожни участъци – много рядко хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; розацея; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; свръхчувствителност към лекарствените продукти, съдържащи метилпреднизолон.

MOMETASONE FUROATE – INN (ATC код: D07AC13)

● **Elocort**® (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – крем и унгвент 0,1% в алуминиеви туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.); дермален разтвор 0,1% във флакони по 20 и 30 ml (оп. по 1 бр.). ● **Momederm**® (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем 0,1% в алуминиеви туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.); дермален разтвор 0,1% по 20, 50 и 60 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр. с капкомер). ● **Momerid**® (Nepentes S.A.) – крем 0,1% в алуминиеви туби по 15, 20 и 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Mometasone ABR**® (Антибиотик-Разград АД) – крем 0,1% в алуминиеви туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Mometasone Furoate Auden**® (Auden McKenzie Ltd) – крем и унгвент 0,1% в алуминиеви туби по 30, 60 и 100 g (оп. по 1 бр.). ● **Mometasone Sandoz**® (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – крем и унгвент 0,1% в алуминиеви туби по 10, 15, 20, 30 и 50 g (оп. по 1 бр.). ▲ ГКС от III група с умерена противовъзпалителна, антиалергична и противосърбежна активност.

Показания: Всички видове екзема, сърбящи дерматози, псориазис, алергични дерматози, ухапвания от насекоми, изгаряне от I степен, слънчево изгаряне, lichen ruber planus.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лекарствените форми на мометазон се прилагат локално 1 път на ден. Курсът на лечение при деца не трябва да продължава повече от 5 дни.

Нежелани реакции: Парене и сърбеж, хипертрихоза, телеангиектазии, стрии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, алергичен дерматит, вторична дерматоинфекция. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; acne vulgaris; rosacea; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; перианален и генитален сърбеж; повишена чувствителност към мометазон.

D07AD Глюкокортикоиди с много мощно действие (IV група)

CLOBETASOL PROPIONATE – INN (ATC код: D07AD01)

● **Clarelux**® (Pierre Fabre Dermatologie) – унгвент 0,05% в туби по 10 и 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Clobederm**® („Активис“ ЕАД) – крем 0,05% в туби по 15 g и унгвент 0,05% в туби по 15 и 40 g (оп. по 1 бр.). ● **Clovate**® (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем и унгвент 0,05% в туби по 25 g (оп. 1 бр.). ● **Dermovate**™ (Glaxo Group Ltd) – крем и унгвент 0,05% в туби по 25 g (оп. по 1 бр.). ▲ Преднизолонов ГКС с много мощни антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен и антипруригинозен ефекти.

Показания: Рефрактерни на лечение с по-ниско активни локални ГКС на атопичен и контактен алергичен дерматит; псориазис (с изключение на генерализиран psoriasis placata); eczema dyhydroticum; lichen ruber planus; lupus erythematosus chronicus discoides; keloid; cicatrix hypertrophica.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Болните участъци от кожата се третират 1–2 пъти на ден в продължение на не повече от 5 дни.

Нежелани реакции: Парене и сърбеж в мястото на прилагане, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, стероидно акне. При прилагане на клобетазол върху големи кожни участъци или използване на оклузивни превръзки е възможно развитие на системни прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; туберкулоза на кожата; rosacea; периорален дерматит; кожни реакции след ваксиниране; деца <12 г., кърмене.

D07B Глюкокортикоиди, комбинирани с антисептици

D07BA Глюкокортикоиди със слабо действие, комбинирани с антисептици

HYDROCORTISONE & CHLORQUINALDOL (ATC код: D07BA04)

● **Chlorquinaldol H*** (Софарма АД) (не е в наличност) – унгвент 20 g (оп. 1 бр.), съдържащ 3% хлорквиналдол и 1% хидрокортизон. Продуктът се прилага 1–3 пъти на ден при остро протичащи дерматози, придружени от силен сърбеж; екзема. При продължителна апликация са наблюдавани телеангиектазии, ксеродерма, изтъняване и атрофия на кожата; хиперпигментации, хипертрихоза, фоликулити, стероидно акне, дисхромии, катаракта. Унгвентът е противопоказан при бактериални дерматози, дерматомикози, туберкулоза и луес на кожата, вирусни, паразитози (scabies и др.).

D07BB Глюкокортикоиди, с умерено действие, комбинирани с антисептици

FLUMETASONE PIVALATE & CLIOQUINOL (ATC код: D07BB01)

● **Lorinden C**® (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – унгвент и крем по 15 g (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент или крем се съдържат 0,2 mg flumetasone pivalate и 30 mg clioquinol. ▲ Флуметазон има противовъзпалително, антиалергично, антипруригинозно и имunosупресивно действие. Клиоквинол е оксихинолинов дериват с антибактериален и антимикотичен ефект.

Показания: Вторично инфектирани дерматити; нумуларен дерматит; изгаряне I и II степен; перианален и генитален сърбеж; стропулус; lichen simplex chronicus; prurigo nodularis; eczema dyshidroticum.

Приложение: Унгвентът или кремът се нанасят на тънък слой върху засегнатия кожен участък 2 до 3 пъти на ден в продължение на не повече от 14 дни.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза, хипопигментации, алергичен контактен дерматит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на лекарствените продукти; първични бактериални, вирусни и микотични инфекции на кожата; кожна туберкулоза; кожни прояви на сифилис.

D07BC Глюкокортикоиди с мощно действие, комбинирани с антисептици

BETAMETHASONE VALERATE & CLIOQUINOL (ATC код: D07BC01)

● **Betnovate C®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – крем и унгвент в туби по 15 g (оп. по 1 бр.), съдържащи 0,1% Betamethasone valerate и 3% Clioquinol. ▲ Бетаметазон инхибира по непряк механизъм биосинтеза на арахидонова киселина и проявява противовъзпалителен, антиалергичен и антипруригинозен ефект. Клиоквинол притежава антибактериален и антимикотичен ефект.

Показания: Нумуларен дерматит; себореен дерматит; eczema dyshidroticum; вторично инфектирани дерматити; lichen simplex chronicus; prurigo nodularis; изгаряне – I и II степен.

Приложение: Кремът и унгвентът се нанасят на тънък слой върху засегнатия кожен участък 2 пъти дневно в продължение на не повече от 14 дни.

Нежелани реакции: Хипопигментации, алергичен контактен дерматит, парене, сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на препарата; бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожни прояви на сифилис; кожна туберкулоза.

D07C Глюкокортикоиди, комбинирани с антибиотици

D07CA Глюкокортикоиди със слабо действие, комбинирани с антибиотици

HYDROCORTISONE ACETATE & FUSIDIC ACID (ATC код: D07CA01)

● **Fucidin H®** (Leo Pharma A/S) – дермален крем в туби по 15 g (оп. 1 бр.). В 1 g крем има: 10 mg хидрокортизон ацетат и 20 mg фузидова киселина. ▲ Лекарственият продукт съчетава антибактериалното действие на фузидовата киселина с противовъзпалителната активност на хидрокортизона. Фузидовата киселина инхибира протеиновия синтез главно на Грам-положителни бактерии и някои Грам-отрицателни коки. Високочувствителни са *Staphylococcus aureus* (вкл. бета-лактамазопродуциращи щамове), *Corynebacterium spp.* и *Clostridium spp.* Умерено чувствителни са стрептококите. Няма данни за развитие на кръстосана резистентност между фузидова киселина и други антибиотици.

Показания: Дерматит (вкл. атопичен и контактен), ако е доказана или съществува съмнение за дерматоинфекция, причинена от чувствителни на фузидова киселина микроорганизми.

Приложение: Засегнатият участък от кожата се третира 3 пъти на ден в продължение на 2 седмици.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж; ксерозис; стероидно акне. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към хидрокортизон или фузидова киселина, микози, вирусни (херпес, варицела), атрофични дерматози, периорален дерматит, розацея, кожни прояви на лус или туберкулоза.

HYDROCORTISONE ACETATE & GENTAMICIN (ATC код: D07CA01)

● **Gentamycin H Actavis®** ("Актавис" ЕАД) – крем и унгвент в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем и унгвент се съдържат по 10 mg Hydrocortisone 1 mg Gentamicin. ▲ Хидрокортизонът потиска непряко биосинтеза на арахидонова киселина и действа противовъзпалително, антиалергично и антипруригинозно. Гентамицинът е аминозид с бактерицидна активност по отношение на Грам-отрицателни (*P. aeruginosa*, *A. aerogenes*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Providentia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*) и Грам-положителни (*Streptococcus spp.*, *S. aureus*) микроорганизми.

Показания: Вторично инфектирани дерматози (атопичен, контактен или себореен дерматит); реакции след ухапване от насекоми; acne pustulosa.

Приложение: Кремът или унгвентът се нанасят на тънък слой върху болните участъци от кожата 3–4 пъти на ден в продължение на не повече от 14 дни.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж; ксерозис; стероидно акне. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хидрокортизон и/или гентамицин; първични бактериални, вирусни или микотични дерматоинфекции; кожна туберкулоза; кожни прояви на сифилис.

HYDROCORTISONE & OXYTETRACYCLINE (ATC код: D07CA01)

● **Oxycort®** (Tarchomin Pharmaceuticals Works "Polfa" SA) – дермален спрей под форма на суспензия по 16,125 и 32,25 g в алуминиеви флакони (оп. по 1 бр.). Съдържа хидрокортизон (3,1 mg/g суспензия) и окситетрациклин (9,1 mg/g суспензия). *Прилага* се локално 2–5 пъти на ден при дерматоинфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към окситетрациклин, екземи, контактни дерматити, pruritus ani, ulcer cruris, изгаряния, измръзвания, декубитус. Противопоказан е при повишена чувствителност към тетрациклини, туберкулоза на кожата, herpes simplex, варицела. Да се пазят очите и дихателните пътища!

D07CB Глюкокортикоиди с умерено действие, комбинирани с антибиотици

FLUMETASONE PIVALATE & NEOMYCIN (ATC код: D07CB05)

● **Lorinden N**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем в туби по 15 g (оп. 1 бр.). В 1 g крем се съдържат 0,2 mg flumetasone pivalate и 5 mg neomycin sulphate. ▲ Флуметазон е флуориран ГКС с умерен противовъзпалителен, антиалергичен и антипруригинозен ефект. Неомисин е аминозид с бактерицидно действие и широк ПМС, включващ Грам-отрицателни (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. aeruginosa*) и Грам-положителни (нехемолитични стрептококи, *Staphylococcus* spp., *L. monocytogenes*, *Corynebacterium*) бактерии.

Показания: Дерматози (вкл. алергични), усложнени с бактериална инфекция.

Приложение: Кремът се нанася на тънък слой върху засегнатия кожен участък 2 до 3 пъти дневно в продължение на не повече от 14 дни.

Нежелани реакции: Сърбеж, суха кожа, парене, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипопигментации, алергичен контактен дерматит, хипертрихоза. **Противопоказания:** Бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожна туберкулоза; свръхчувствителност към съставките на продукта.

TETRACYCLINE & TRIAMCINOLONE (ATC код: D07CB01)

● **Polcoderm TC**[®] (Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.) – дозиращ суспензионен дермален спрей, съдържащ във всяка ЕД по 23.12 mg тетрациклин и 0.58 mg триамцинолон (оп. 1 бр.).

Показания: Бактериални дерматоинфекции, чувствителни на тетрациклин (вж. гл. J01AA07): изгаряния и измръзвания от първа степен, язви по краката, вторично инфектирана алергична дерматоза.

Приложение: Засегнатите части на кожата се напръскват за 1–2 s от 2 до 4 пъти на ден от разстояние 20–30 cm.

Предупреждения и предпазни мерки: Да се пазят очите от спрея. Спреят не трябва да се инхалира.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж, ксеродермия, атрофични кожни лезии, контактен дерматит, акнеформени и други обриви, хипертрихоза, фотодерматоза, фурункулроза, вторични дерматоинфекции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; вирусни, гъбични или туберкулозни дерматоинфекции; периорален дерматит; дермален рак.

D07CC Глюкокортикоиди с мощно действие, комбинирани с антибиотици

BETAMETHASONE DIPROPIONATE & GENTAMICIN (ATC код: D07CC01)

● **Betaderm**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – унгвент в туби по 15 g (оп. 1 бр.). ● **Betafusin**[®] (Екофарм Груп АД) – крем 20 mg/g+1 mg/g в туби по 5, 15, 30 и 60 g (оп. по 1 бр.). ● **Diprogenta**[®] (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – крем по 15 и 30 g и унгвент 15 g в туби (оп. по 1 бр.). В 1 g крем и унгвент се съдържат 500 mcg betamethasone и 1 mg gentamicin. ▲ Бетаметазон е флуориран преднизолон с мощно противовъзпалително, антиалергично и антипруригинозно действие. Гентамицин е широкоспектърен аминозид с бактерициден ефект срещу Грам-отрицателни (*P. aeruginosa*, *A. aerogenes*, *E. coli*, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Providentia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) и Грам-положителни (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*) микроорганизми.

Показания: Възпалителни и алергични дерматози, усложнени с бактериална инфекция, предизвикана от чувствителна към гентамицин микрофлора.

Приложение: Кремът или унгвентът се нанасят на тънък слой върху засегнатите кожни участъци 1 до 2 пъти дневно в продължение на не повече от 14 дни. При необходимост може да се използва оклузивна превръзка.

Нежелани реакции: Локални – парене, сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза, хипопигментации, алергичен контактен дерматит. *Системни НЛР* – при продължително прилагане върху големи кожни участъци (особено при използване на оклузивна превръзка) – прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бетаметазон и/или гентамицин; първични бактериални, вирусни или микотични дерматоинфекции; кожна туберкулоза; кожни прояви на сифилис. Не се препоръчва употребата на препарата на деца под 12 г. и в периода на лактация.

BETAMETHASONE & FUSIDIC ACID (ATC код: D07CC01)

● **Fucibet Lipid**[®] (Leo Pharma A/S) – крем в туби по 5, 15, 30 и 60 g (оп. по 1 бр.). ● **Fucicort**[®] (Leo Pharma A/S) – крем в туби по 15 g (оп. 1 бр.). В 1 g крем има 1 mg Betamethasone valerate и 20 mg Fusidic acid. ▲ Лекарствените продукти притежават мощен антиексудативен, антипролиферативен и антипруригинозен ефект, които са свързани с флуорирания преднизолонов дериват бетаметазон, и антибактериална активност по отношение на стафилококи, коринебактерии, стрептококи и други, дължаща се на фузидовата киселина (антибиотик със стероидна структура).

Показания: Възпалителни дерматози при наличие или риск от развитие на бактериална инфекция, като атопична екзема и контактен дерматит. *При около 80% от случаите при атопичните екзема се установява стафилококова инфекция.*

Приложение: Засегнатите участъци от кожата се намазват с тънък слой крем 2 пъти на ден в продължение на не повече от 14 дни.

Нежелани реакции: Кожни обриви, леко парене и дразнене на кожата. При продължително приложение може да се наблюдават характерни за ГКС нежелани ефекти (хипертрихоза, фоликулит, депигментация на кожата).

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на Fucicort; първични дерматоинфекции, причинени от гъбички, вируси, Грам-отрицателни бактерии; пациенти с активна язвена болест, атрофични дерматози, периорален дерматит, кожни форми на лус или туберкулоза, кърмене.

BETAMETHASONE & GENTAMICIN & CLOTRIMAZOLE (ATC код: D07CC01)

● **Betazontrio®** (Антибиотик – Разград АД) – унгвент, съдържащ съответно 1 mg/g бетаметазон диопионат, 1 mg/g гентамицин и 10 mg/g клотримазол в туба по 15 g (оп. 1 бр.). ● **Triderm®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – крем и унгвент в туби по 15 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем или унгвент се съдържат 0,5 mg betamethasone, 10 mg clotrimazole и 1 mg gentamicin. ▲ Бетаметазон има противовъзпалително, антиалергично и антипруригинозно действие. Клотримазол действа фунгистатично срещу *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *C. albicans*, *Pityrosporum orbiculare*. Гентамицин действа бактерицидно по отношение на Грам-отрицателни (*Ps. aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *E. coli*, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Providentia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) и Грам-положителни (бета- и алфа-хемолитични стрептококи, *Staph. aureus*) бактерии.

Показания: Възпалителни дерматози, усложнени с бактериална или микотична инфекция; дерматомикози, усложнени вторично с пиодермия; епидермофития на стъпалото.

Приложение. Кремът или унгвентът се нанасят на тънък слой върху засегнатия кожен участък 2 пъти дневно (сутрин и вечер). Курсът на лечение продължава 3–4 седмици.

Нежелани реакции. Със съдържанието на бетаметазон се обясняват локалното парене и сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза, хипопигментации, алергичен контактен дерматит. Обусловени от клотримазол са наблюдаваните понякога НЛР, като еритем, десквамация, сърбеж, парестезии, кожни мацерации. Гентамицин при локално приложение може да предизвика еритем, сърбеж, алергични прояви. **Противопоказания:** Вирусни дерматоинфекции, кожна туберкулоза, кожни прояви на сифилис, scabies, акне и розацея; периорален дерматит, генитален сърбеж, свръхчувствителност към съставките на препарата, кърмене.

BETAMETHASONE VALERATE & GENTAMICIN (ATC код: D07CC01)

● **BetazonGent®** (Антибиотик – Разград АД) – унгвент и крем, съдържащи по 1 mg/g бетаметазон и 1 mg/g гентамицин в алуминиеви туби с вместимост 15 g (оп. по 1 бр.).

Показания: Дерматози, усложнени с вторична бактериална инфекция (атопичен, контактен или себорейен дерматит; lichen simplex chronicus; хиперкератотична екзема; erythema multiforme; psoriasis vulgaris).

Приложение: Препоръчва се болните участъци от кожата да се намазват с възможно най-малко количество унгвент или крем 1 или 2 пъти на ден. Ако до 14 дни не е налице терапевтичен ефект, следва преоценка на диагнозата. Продуктът не се прилага под оклузивна превръзка.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активните съставки; първични дерматоинфекции (вирусни, микотични, бактериални); периорален дерматит; генитален сърбеж; кожни неоплазми; изгаряне, кожни наранявания; деца под 12 г., кърмене.

FLUOCINOLONE ACETONIDE & NEOMYCIN (ATC код: D07CC02)

● **Abriocort N®** („Активис“ ЕАД) – унгвент 15 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ● **Flucinar N** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – унгвент по 15 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат 0.25 mg флуоцинолон ацетонид и 5 mg неомицин сулфат. Показан при *бактериално инфектирани и алергични дерматози*. Прилага се локално 2–3 пъти на ден. *Противопоказан* при вирусни, дерматомикози, туберкулоза, лус на кожата, кърмене.

D07X Глюкокортикоиди, други комбинации

D07XA Глюкокортикоиди със слабо действие, други комбинации

ALPICORT® (D07XA02) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – лосион във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.), съдържащ 0,2% преднизолон и 0,4% салицилова киселина. Показан при косопад, alopecia areata, себорейен дерматит, псориазис. Прилага се 1 път на ден в доза няколко капки.

ALPICORT F® (ATC код: D07XA00) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel) – лосион във флакони по 100 ml (оп. по 1 бр.). В 100 ml дермален разтвор се съдържат 0,2 g преднизолон, 0,4 g салицилова киселина и 0.005 g естрадиол бензоат. ▲ Преднизолонът действа противовъзпалително и антиалергично, салициловата киселина – антисептично, а естрадиолът стимулира растежа на космите.

Показания: Defluvium и себорейна андрогенна алопеция (главно alopecia areata).

Приложение: Преди апликация кожата на главата се измива. Препаратът се нанася всяка вечер върху засегнатите части посредством леко масажиране с пръсти или с помощта на специалния апликатор, придружаващ опаковката. След първия месец може да се прави 2–3 пъти седмично по 1 апликация. Лечението продължава около 3 мес.

Нежелани реакции: Рядко (при продължително приложение) – изсушаване, изтъняване и атрофия на кожата; телеангиектазии; фоликулити; прояви на хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Дерматоинфекции (вирусни, микотични, бактериални, кокови, лус, туберкулоза, антракс), периорален дерматит, rosacea, естрогензависими тумори (carcinoma mammae et ovarii); кърмене. Препаратът не бива да попада в очите и устната кухина.

HYDROCORTISONE & MICONAZOLE (АТС кодове: D01AC20 и D07XA00)

● **Daktacort®** (Johnson & Johnson) – крем 15 g в туба (оп. 1 бр.), съдържащ 2% миконазол (имидазолово производно с антимикотична активност) и 1% хидрокортизон (ГКС с противовъзпалителна и антиалергична активност). *Показан* е предимно за начална терапия на дерматоинфекции, причинени от *дерматофи* или кандиди. Втрива се внимателно в поразения участък един или два пъти на ден в продължение на 2 до 5 седмици. Противопоказан е при свръхчувствителност към имидазолови деривати или хидрокортизон, туберкулозни или вирусни дерматоинфекции, ваксинална болест.

D07XB Глюкокортикоиди с умерено действие, други комбинации

FLUMETASONE PIVALATE & SALICYLIC ACID (АТС код: D07XB30)

● **Lorinden A®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – унгвент в туби по 15 g (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат 0,2 mg флуметазон пивалат и 30 mg салицилова киселина. Флуметазон действа противовъзпалително, антиалергично, антипруригинозно и имunosупресивно, а салициловата киселина – кератолитично и слабо антисептично, като освен това улеснява проникването на ГКС през епидермиса.

Показания: Хронична екзогенна екзема; атопичен дерматит; lichen ruber planus; lichen simplex chronicus; псориазис на капилициума.

Приложение: Унгвентът се нанася на тънък слой върху засегнатия кожен участък 1–2 пъти дневно в продължение на не повече от 2–3 седмици.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза, хипопигментации, алергичен контактен дерматит; при продължително приложение – салицилизъм и/или хиперкортицизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Lorinden A, първични бактериални, вирусни и микотични дерматоинфекции; кожна туберкулоза; кожни прояви на сифилис; розацея, кърмене.

D07XC Глюкокортикоиди с мощно действие, други комбинации

BETAMETHASONE DIPROPIONATE & SALICYLIC ACID (АТС код: D07XC01)

● **Diprosalic®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – унгвент в туби по 15 g и лосион във флакони по 30 ml (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент има 0,5 mg betamethasone и 30 mg Acidum salicylicum, а в 1 ml лосион – 0,5 mg betamethasone и 20 mg Acidum salicylicum. ▲ Бетаметазон има противовъзпалителен, антиалергичен и антипруригинозен ефект, а салициловата киселина – кератолитичен и слаб антисептичен ефект. Тя улеснява проникването на бетаметазон в дълбоките слоеве на кожата.

Показания: Псориазис (лосионът е подходящ за капилициума, унгвентът – за тялото); себореен дерматит по капилициума; атопичен дерматит; lichen simplex chronicus; lichen ruber planus; дисхидроза; ichthyosis vulgaris.

Приложение: Тънък слой унгвент или няколко капки лосион се нанасят върху засегнатите кожни участъци сутрин и вечер.

Нежелани реакции: *Локални* – алергичен контактен дерматит, парене, сърбеж, ксерозис, фоликулит, атрофия на кожата, стрии, телеангиектазии, стероидно акне, периорален дерматит, хипертрихоза, хипопигментации; *системни* – при продължително прилагане на Diprosalic върху големи кожни участъци (особено на деца) може да се развие хиперкортицизъм или салицилизъм (главоболие, световъртеж, объркване, шум в ушите, гадене, повръщане). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на Diprosalic; бактериални, вирусни или микотични дерматоинфекции; кожна туберкулоза; кожни прояви на сифилис; розацея; деца под 12 г., бременност, кърмене.

ELOSALIC® (АТС код: D07XC03) (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – кожен унгвент в емайлрани алуминиеви туби по 15 g (оп. 1 бр.). В 1 g мехлем има 1 mg мометазон и 50 mg салицилова киселина. ▲ Мометазон е ГКС от клас III. Притежава противовъзпалителен, противосърбежен и съдосвиващ ефект. Салициловата киселина действа излюшващо върху stratum corneum, без да уврежда епидермиса. Освен това тя повишава перкутанната абсорбция на ГКС.

Показания: За начално лечение на умерено тежки до тежки *псориазисни плаки*.

Приложение: Тънък слой маз се нанася върху засегнатите кожни участъци 1 или 2 пъти на ден в продължение до 2 седмици. МДД е 15 g, нанесена върху не повече от 30% от т.п.

Противопоказания: Свръхчувствителност към мометазон или салицилова киселина.

D08 ДЕРМАТОАНТИСЕПТИЦИ

D08A Антисептици и дезинфектанти

D08AA Акридинови деривати

ETHACRIDINE – INN (АТС код: D08AA01)

● **Ethacridine lactate Toni-M®** ("Тони М" ООД) – разтвор 0,1% 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Rivanol Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 0,1% 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Rivanol Galen Pharma*** („Гален – Фарма“ ООД) – антисептичен дермален унгвент 1% 15 g (оп. 1 бр.). ● **Rivanol VT®** („Бета Фарма“ АД) – антисептичен дермален разтвор

0,1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Rivanoli Flo®** („Флора – 02“ ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 0,1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Rivanoli Kupro®** („Купро 94“ ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 0,1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Rivanoli SZ®** („Сайра Загоре“ ООД) – антисептичен дермален разтвор 0,1% по 100 и 1000 ml в пластмасова бутилка (оп. по 1 бр.).

Етакридин *разгъва двете вериги на ДНК*. Антисептичната му активност не отслабва в присъствие на белтъци. За промиване на пресни рани се използва воден разтвор от 0,05% до 0,2% на етакридин; при фурункули, карбункули и абсцеси – 0,1–0,2% разтвор във вид на компреси и тампони; за промиване на матката след родовия период – 0,1%; при стоматит, ринит и фарингит – за изплакване 0,1% или за мазане – 1%. Етакридин оцветява кожата и бельото в жълто.

D08AC Бигваниди и амидини

VITA-MERFEN® (АТС код: D08AC52) (Novartis Consumer Health GmbH) – унгвент в туби по 20 g (оп. 1 бр.). В 1 g има: 5 mg хлорхексидин глюконат, 1 mg бензоксониев хлорид и 2000 UI ретинол. ▲ ПАВ действат бактерицидно по отношение на стафилококи (вкл. произвеждащи пенцилиназа), *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *C. albicans*, *H. simplex*, аденовируси, HIV, грипни и парагрипни вируси и др. Ретинол действа епителотонично и улеснява цикатризацията.

Показания: Локална терапия на малки кожни рани, свързани с охлузване, порязване, одраскване, напукване, повърхностни изгаряния от I и II степен.

Приложение: Унгвентът се нанася на тънък слой върху раната директно или с компресивна превръзка. По преценка може да се масажира леко, за да се улесни проникването му. Процедурата се извършва от един път на ден до един път през няколко дни (напр. при изгаряне). Унгвентът не трябва да попада в очите и вътрешното ухо. **Нежелани реакции:** Контактен дерматит.

D08AD Продукти на борната киселина

БОРОВ ВАЗЕЛИН® (Софарма АД) – унгвент 3% 18 g (оп. 1 бр.). ▲ Козметичен продукт, притежаващ слаб антисептичен и омекотяващ ефект върху кожата.

Показания: Изсъхнала и напукана кожа на ръцете и устните, измръзване на ушите, интертриго.

Приложение. Засегнатите участъци от кожата се намазват с тънък слой унгвент 2 до 3 пъти на ден не по-дълго от 7 дни.

Резорбтивни НЛР: Гадене, повръщане, кожни обриви, диария, анемия, увреждане на бъбреците, възбудни явления, колапс. **Противопоказания:** Нарушена цялост на кожата (поради риск от развитие на резорбтивни НЛР); деца <3 г. (поради повишена перкутанна резорбция).

D08AE Фенол и дервати

☞ Фенолът и производните му са протоплазмени отрови, които преципитират физически или ензимно протеините в микробните клетки. Освен това тези съединения имат висока повърхностна активност, защото в молекулата си съдържат липофилни и липофобни групи. Във връзка с тяхната липидоразтворимост преминават бързо през бактериалните мембрани и нарушават липидната обмяна в микроорганизмите.

CHLORPHENOL-CAMPHORA® – течност в тъмни стъкла по 50 ml (оп. 1 бр.). Съдържа парахлорфенол и камфора в съотношение 1:2. Парахлорфенолът има по-силно антисептично действие в сравнение с фенола. Камфората се разтваря във фенолите и намалява каутеризиращото им действие. Под форма на напоени дренчета или дренажни ленти препаратът се прилага за *антисептична обработка на коренови канали и кавитети в близост на зъбната пулпа, за лечение на хронични периапикални процеси чрез промиване, за лечение на венечни джобове и при трудно прорязване на зъбите.*

FORMOCRESOL® – флакони 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съдържа фенол, формалин, креозот, тимол и глицерин. Използва се за *антисептична обработка на пулпата при витална ампутация и за лечение на усложненията на девитализирана пулпа* с напоени памучни тампони или ленти.

HELIPUR® (B. Braun Melsungen AG) – течност. Представява *смес от крезол, активирани чрез хлориране*. За дезинфекция на различни повърхности е подходящ 2% разтвор за 1 h или 1%/4 h; урина – 6%/2 h; храчки – 6%/4 h, други екскрети 6%/6 h; медицински инструменти – 5%/15 min или 1,5%/1 h. Helipur действа спороцидно, ако екскретите се обработят с 10% разтвор в продължение на 8 h.

PHENOL – INN (АТС код: D08AE03) – течност в стъкла по 1 kg (оп. 1 бр.). ▲ В концентрация 1–2% фенолът има антисептичен, антимикотичен и противосърбежен ефект.

Приложение: В медицинската практика се прилага разреден с глицерин, течен парафин или спирт при *дерматит на окосмената част на главата от микотичен и бактериален произход*. Като консервиращо средство се прилага в концентрация 0,5–1%; за дезинфекция на лабораторна стъклария чрез накисване е подходящ 3% разтвор в продължение на 24 h; за дезинфекция на бельо на туберкулозно болни (също чрез накисване) – 2% разтвор за 4 h.

Нежелани реакции: Фенолът се резорбира през кожата и лигавиците и *уврежда ЦНС*, а локално предизвиква от анестезия до некроза. При *остро отравяне* с фенол се прави стомашна промивка с 2% разтвор на натриев тиосулфат.

Инжектират се калциеви препарати и кардиотонични средства. **Противопоказания:** Мляко, мазнини и алкохол са противопоказани, тъй като улесняват резорбцията на фенола.

POLICRESULEN (вж. гл. G01AX03)

TRICRESOL-FORMALIN® – 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съдържа трикрезол и формалин в съотношение 1:1, 2:1 или 3:1. Използва се за обеззаразяване на гангренозни зъбни канали и за мумификация на пулпни остатъци.

D08AG Йод-съдържащи препарати

IODINE – INN (АТС код: D08AG03)

● **Alcocholic iodine solution 5%** („Тони-М“ ООД) – антисептичен дермален разтвор 5% по 25, 50 и 900 ml в бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Alcocholic iodine solutio Flo®** („Флора-02“ ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 5% по 25, 50 и 900 ml (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Iodi spirituosa Chemax Pharma®** (Химакс ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 5% по 20 ml и 900 g в бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Iodi spirituosa Galen Pharma®** („Бета Фарма“ АД) – антисептичен дермален разтвор 5% по 50 ml и 1000 ml в бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Solution Iodi spirituosa Kupro®** („Купро – 94“ ЕООД) – антисептичен дермален разтвор 5% по 30, 50 и 1000 ml в тъмни стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Tinctura Iodi** (тривиално популярно наименование). *Притежава антибактериално, фунгицидно и ревулзивно действие. Прилага се външно за антисептична обработка на оперативното поле, при кожни ексориации, епидермофития; като ревулзивно средство при артралгия, лумбалгия, миалгия.*

POVIDONE-IODINE – INN (Iod-Povidone) (АТС кодове: D08AG02, D09AA09 и G01AX11)

● **Betadine®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – пясарии 200 mg (оп. 14 бр.); разтвор 10% във флакони по 30 и 120 ml и унгвент 10% 20 g (оп. по 1 бр.). ● **Braunol®** (B. Braun Melsungen) – разтвор 10% в кафяви бутилки по 1000 ml (оп. 1 бр.). ● **Braunovidon®** (B. Braun Melsungen) – унгвент 10% в туби по 20, 100 и 250 g (оп. по 1 бр.). ● **Braunovidon 10% impregnated dressing®** (B. Braun Melsungen) – импрегнирана с унгвент превръзка с размери 10 x 20 cm и 7.5 x 10 cm (оп. по 1 бр.). ● **Iodaderm VT®** (Бета Фарма АД) – дермален разтвор 10% в кафяви пластмасови бутилки по 100 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ● **Iodseptadon®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален разтвор 10% в тъмни стъклени бутилки по 20, 100 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ● **Jodasept®** („Актавис“ ЕАД) – унгвент 10% в ламинантни туби по 40 и 90 g (оп. по 1 бр.). ● **Jodasept Kupro®** („Купро – 94“ ООД) – дермални разтвори от 7.5% и 10% в тъмни пластмасови бутилки по 100 и 1000 ml (оп. по 1 бр.); унгвент 10% в ламинантни туби по 20, 50, 90 и 100 g (оп. по 1 бр.). ▼ Представлява комплекс от повидон и йод. Повидонът е йонофор, свързващ йод. При контакт с кожата и лигавиците той освобождава йод постепенно и равномерно в продължение на няколко дни, оцветявайки жълтокафяво обработената повърхност. След пълното освобождаване на йода оцветяването на кожата изчезва. ▲ Йодповидон действа гермицидно широкоспектрно върху голям брой бактерии, коки, вируси, гъбички, протозои (вкл. трихомоноцидно) и спори.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) Десетпроцентовите йодповидонови разтвори се използват за предоперативно обеззаразяване на кожата и лигавиците; при биопсии и пункции; катетъризация; пиодермии, остеомиелити, инфектирани рани, декубитуси, фистули и трофични язви с вторична инфекция; за туширане и гаргара на устната кухина при тонзилити, кандидоза, афтозни и херпесни stomатити. За обеззаразяване на ръцете се правят две обтривания със 7,5% разтвор по 2,5 min. **(2)** Десетпроцентовите йодповидонови унгвенти са подходящи при изгаряния I и II степен, за лечение на рани с бактериална инфекция, декубитуси, инфектирана и трудно лечима повърхност на кожата, пиодермии, повърхностни дерматомикози, бактериално или микотично суперинфектирани дерматомикози. Те се нанасят в тънък слой няколко пъти на ден. **(3)** Импрегнираната превръзка с йод-повидонов унгвент Braunovidon 10% impregnated dressing е показана за лечение на изгаряния, кожни рани, инфектирани декубитални язви, пиодермия. В зависимост от размера на раната тя се покрива с едно или повече парчета няколко пъти на ден. При силно ексудирани рани превръзката се сменя на всеки 4 до 6 h. **(4)** Пясариите се прилагат при колпити и неспецифични инфекции, причинени от *Gardnerella vaginalis*. Те се поставят по една, дълбоко във влагалището, в продължение на 7 до 14 дни.

Взаимодействия. Оптималното pH за действие на йод-повидон е 2–7. Препаратът взаимодейства с белтъци и други органични съединения, което намалява ефекта му. *Несъвместим е с кислородна вода.* Йодът взаимодейства с живачни съединения, като се образуват силно токсични продукти. Не трябва да се използва заедно с антисептици, съдържащи живак.

Противопоказания: Хипертиреоидизъм, свръхчувствителност към йод, *херпетичформен дерматит*, бебета до 6 мес., преди и след терапия с радиоактивен йод (до трайното излекуване).

D08AJ Кватернерни амониеви съединения (ПАВ)

BENZALKONIUM – INN (АТС код: D08AJ01)

● **Urgo®** (Fournier) – отмиваща се антисептична прилепваща микроперфорирана превръзка. Съдържа 9,6 mg/dm² бензалкониев хлорид (ПАВ). Показан за обеззаразяване на малки повърхностни рани и изгаряния. Раната и областта около нея се почистват и подсушават. После се поставя превръзката, която се сменя два пъти на ден. Противопоказан след ваксинация.

OCTECARE® (АТС код: D08AJ57) (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – дермално мукозен спрей в бутилки по 50 и 250 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат: 1 mg октенидин (ПАВ) и 20 mg феноксиетанол. ▲ Октенидин и феноксиетанол нарушават пропускливостта на клетъчните мембрани и действат антисептично.

Показания: (1) Краткотрайно обеззаразяване на лигавицата и съседните тъкани преди диагностични процедури в аногениталната област (вагина, вулва, glans penis) и преди уретрална катетеризация. (2) Антисептично обработване на малки повърхностни рани и кожата преди нехирургически процедури. (3) Непродължително поддържащо лечение на междупръстови микози.

Приложение: Октекар се прилага 1 път на ден, като се впръсква върху третираната област. Алтернативно той може да се напръска върху тампон, с който да се обработи съответната област. Изчаква се около 2 min, за да може напълно да изсъхне, след което се започват съответните процедури (превръзка и др.).

Нежелани реакции: Парене, зачервяване, сърбеж, контактни алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към октенидин или феноксиетанол. Октекар не трябва да се използва за промиване коремната кухина, пикочния мехур или тъпънчевата мембрана.

OCTENIDINE DIHYDROCHLORIDE + PHENOXYETHANOL FGK® (АТС код: D08AJ57) (FGK Representative Service GmbH) – дермален спрей в бутилки по 50 и 250 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml спрей се съдържат: октенидин (ПАВ) – 1 mg и феноксиетанол (фенолов дериват) – 20 mg.

Показания: (1) Многократно (но за кратък период от време) обеззаразяване на лигавици и прилежащи кожни тъкани преди диагностични процедури в аногениталната област (вкл. вагина, вулва, glans penis), а също преди катетеризация на пикочния мехур. (2) За антисептична обработка на малки повърхностни рани и обеззаразяване на кожата преди нехирургични процедури.

Приложение: Продуктът се използва при всички възрастови групи. Octenidine dihydrochloride + Phenoxyethanol FGK се прилага върху участъка, който трябва да бъде обеззаразен до пълното му омокряне. След това се изчаква 1 до 2 min преди да бъдат предприети някакви манипулации. Към настоящият момент има клиничен опит от безопасното приложение на този антисептик максимално 14 дни.

Взаимодействие: Съществува *in vitro* несъвместимост на Octenidine dihydrochloride + Phenoxyethanol FGK с анионни ПАВ (сапуни, перилни и други детергентни препарати).

Предупреждения: Octenidine dihydrochloride + Phenoxyethanol FGK *не трябва да се прилага* за промивки в коремната кухина (например интраоперативно) и пикочния мехур или за обеззаразяване на тъпънчевата мембрана. Той *не трябва да се прилага в областта на гърдата по време на кърмене*. Липсват данни при хора за влияние на Octenidine dihydrochloride + Phenoxyethanol FGK върху фертилитета. Изследванията показват, че октенидин не повлиява фертилитета при плъхове и зайци, а феноксиетанол не влияе върху фертилността на мишки.

Нежелани реакции: Преходно зачервяване, сърбеж и затопляне в мястото на апликация на продукта.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките или инжектиране на продукта.

OCTENIDERM® (АТС код: D08AJ57) (Schulke & Mayer) – разтвор по 250 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). В 100 g има 30 g пропилов алкохол, 45 g изопропилов алкохол и 100 mg октенидин. ▲ Проявява антисептичен ефект, проявяващ се след 15 до 20 s и продължаващ повече от 6 h. Инактира вируса на хепатит В и СПИН. (1) За *обработка на оперативното поле* кожата се обтрива с препарата, след което се изчаква 1 min. (2) За *хирургична антисептична обработка* в ръцете се втрива 3 ml Octeniderm/30 s. (3) За *хирургична антисептична обработка* измитите ръце се подсушават със стерилна кърпа и се третират два пъти с по 5 ml разтвор/5 min.

SEPTIHAND® (Metachim AD) – разтвор във флакони по 100 ml, 330 ml; 1, 3 и 5 литра (оп. по 1 бр.). В 100 g се съдържат: 400 mg хлорхексидин диглюконат, 600 mg бензалкониев хлорид, 50 g 96% етанол, 20 g изопропанол и 5 g пропилен гликол. ▲ Septihand е комбиниран широкоспектърен антисептик. Ефектът му е бърз и продължителен. Повлиява *M. tuberculosis*, *Staph. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, HIV, Hepatit B virus, *C. albicans*, *T. mentagrophytes*, спори.

Показания: Препаратът е предназначен за хигиенна и хирургична антисептична обработка на ръцете и кожата, подходящ за употреба и в битови условия

Приложение: За текуща антисептична обработка 3 ml (= 2 натискания на помпата на флакона) Septihand се втриват в продължение на 30 s; за хирургична антисептична обработка на ръцете след предварителното им измиване с вода и сапун 2 min 5 ml (= 3 натискания на помпата на флакона) Septihand се втриват 2 пъти при експозиция 2 min.

SEPTISAL® (Metachim AD) – разтвор по 200 и 500 ml; 1, 3 и 5 литра (оп. по 1 бр.). В 100 g се съдържат: 400 mg хлорхексидин диглюконат, 600 mg бензалкониев хлорид, 50 g 95% етанол и 20 g. За дезинфекция на медицински инструменти Septisal се използва неразреден чрез ръчно пулверизиране до пълно омокряне при експозиция 5 min; при разреждане 1:2 експозицията е най-малко 30 min.

D08AL Сребърни съединения

COLLARGOLUM* (Argentum colloidalе) (АТС код: D08AL03) – прах, съдържащ 70% сребро. Действа бактерицидно и адстрингентно. Прилага се под форма на 0,2–1% разтвори за промиване на гнойни рани; 1% разтвор – колиз; 2–5% – носни капки.

SILVER NITRATE* (Argenti nitras) (ATC код: D08AL01) – безцветен кристален прах. В ниски концентрации (1–10%) действа антисептично, адстрингентно, противовъзпалително и епителотонично, а във високи (20–50%) – некротизиращо. Прилага се *локално* под форма на унгвенти (1–2%) при фисури, рагади, язви, интертриго. Под форма на 1–2% водни колири (*Solutio Credé**) в миналото се използваше за *профилактика на гонорея у новородени в доза 1 к*, след което незабавно очите се промиват обилно с физиологичен разтвор, за да се предотврати развитието на химичен конюнктивит. Ефективността на сребърния нитрат по отношение на хламидии обаче е несигурна. Във високи концентрации (20–50%) и под форма на моливчета (*Stylus Argenti nitratis**) се използваше за туширанена вегетиращи пиодермии и брадавици.

D08AX Други антисептици и дезинфектанти

ALDESOL® (Pliva Sept) – разтвор по 100 ml; 1, 5 и 10 литра (оп. по 1 бр.). В 100 ml има глутаралдехид 6 g, бензалкониев хлорид 5 g и глиоксал 8 g. ▲ Комбиниран антисептик, повлияващ много бактерии (вкл. *P. aeruginosa* и туберкулозен микобактерий), гъбички, някои вируси. Активността на препарата се запазва в присъствие на органични вещества. За дезинфекция на повърхности на помещения с цел контрол на нозокомиални инфекции се приготвя воден разтвор на Aldesol в съотношение 1:100. За дезинфекция на повърхности, замърсени с туберкулозен микобактерий и резистентни щамове на *Ps. aeruginosa*, съотношението е от 1:30 до 1:50, а при замърсяване с гъбички и вируси – от 1:50 до 1:100. При работа с продукта се използват ръкавици. При попадане на разтвора върху кожата, лигавиците или в очите те веднага се изплакват обилно с вода и след това с 1% разтвор на натриев хидрогенкарбонат. После е нужна офталмологична помощ.

DECOSEPT® (Borer Chemie AG) – антисептичен алкохолен разтвор 500 ml (оп. 1 бр.). Съдържа пропан-2-ол 447 mg/g, пропан-1-ол 219 mg/g и бензил-С12-1-алкилдиметиламониов хлорид 1 mg/g. Има бактерициден, туберкулоциден, фунгистатичен и известен вироциден ефект. За *хигиенна обработка на ръцете* се втрива 20 и повече секунди, а за *хирургична обработка на ръцете* от пръстите до лактите – 60 и повече секунди. Кожата трябва да бъде намокрена през цялото време. Продуктът е запалим! Изпаренията му могат да предизвикат сънливост и световъртеж. Не трябва да се поглъща или да попада в очите. При използване на Decosept се носи предпазна маска нос/очи.

ETHANOL – INN (ATC код: D08AX08)

● **Spiritus aethylicus Chemax Pharma®** (Химакс Фарма ЕООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 ml (= 80 g) и 1000 ml (= 800 g) в пластмасови или стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus DVN®** (ЕТ „ДВН Г. Димитрова“) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus Flo®** (Флора – 02 ЕООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus Galen Pharma®** (Гален Фарма ООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus Kupro®** (Купро 94 ООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus SZ®** (Сайра Загоре ООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus Toni-M®** ("Тони-М" ООД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus aethylicus VT®** (Вета Фарма АД) – дермални антисептични разтвори от 70, 90 и 95 об.% по 100, 500 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Vini** (тривиално популярно наименование). Етанолът се съхранява *на хладно място далеч от огън*. Той намира широко приложение (особено в концентрация 70%) като дерматоантисептик. Не се прилага върху рани, тъй като коагулира протеините и може да запази патогенни микроорганизми в тяхната дълбочина. Използва се също за фрикции и компреси, като ревулзивно средство, в органичната химия и фитохимията като разтворител. Намира приложение за приготвяне на tinkтури, екстракти и др.

FORMALINUM (Алфахим) – течност в кафяви стъкла по 500 и 1000 ml и в пластмасови туби по 5 (оп. по 1 бр.). Представлява 37 до 40% воден разтвор на формалдехид, стабилизирани с 10 до 15% метанол. При ниска или висока температура и при наличие на повече примеси на дъното на стъклата се образува бяла хомогенна утайка от параформалдехид, която се деполимеризира чрез загряване. ▲ Формалинът има бактерициден, антимикотичен, спороциден и антивирусен ефекти, свързани с денатуриране на белтъците в микробната клетка. Той прониква незначително в дълбочина и има повърхностен ефект. Не уврежда металите, памучните и вълнените тъкани; не променя боите.

Приложение. За обеззаразяване на бельо (включително и при туберкулоза) чрез на кисване се използва 30% воден разтвор на формалин в продължение на 4 h; подходящ за груба дезинфекция на повърхности при чревни инфекции чрез забърсване е 2% разтвор; при стафилококови инфекции се използва 3% разтвор; за дезинфекция на фекалии чрез заливане са подходящи 5 или 10% разтвори за 6 h; урина и храчки чрез заливане – 5 или 10% разтвори за 2 h; за обеззаразяване на помещения, транспортни средства, вълнени и други тъкани – 1 до 4% разтвори. Формалинът се използва и под формата на páри, които се получават в специални камери с формалинови апарати и по "студен" химически начин. Формалиновите páри се прилагат главно за крайна дезинфекция на помещения при капкови инфекции (дифтерия, скарлатина, епидемичен менингит и др.), както и за обеззаразяване на предмети, непригодни за páрна дезинфекция, като книги, копринени дрехи и др. При прилагане на формалинови páри е необходимо да се осигури херметичност. Температурата на помещението не трябва да е по-ниска от 15 °C (средно 30–35 °C), а експозицията – не по-малко от 6 h. В дезинфекционна камера при едновременно въздействие с водни páри и формалин и при температура 50–70°C за дезинфекцията е достатъчна експозиция 1–2 h. След дезинфекцията е необходимо щателно проветряване на

помещението. Под форма на 10% водни разтвори формалинът се прилага за фиксиране на тъкани в хистологичната практика и за консервиране на тъкани в анатомията и патологичната анатомия.

Нежелани реакции. Формалинът не се прилага за дезинфекция на кожени изделия (обувки и др.), понеже *втвърдява и уврежда кожата*. Не се използва за обеззаразяване на ръцете. Той *дразни лигавиците* на очите и ГДП.

FUCHSINI GALEN-PHARMA® 1% (Гален Фарма ООД) – дермален разтвор 1% 50 ml в полипропиленова бутилка (оп. 1 бр.). Антисептик, активен срещу Грам-положителни бактерии и гъбички от групите Епидермофитон и Кандида; посушаващо средство при мокреци и екзематозни дерматити. Прилага се върху засегнатата кожна повърхност 1 до 2 пъти на ден с помощта на тампон.

GIGASEPT FF® (Schulke & Mayer) – течност 2000 ml (оп. 1 бр.). Препаратът съдържа 11% сукциндилалдехид, 3% диметокситетрахидрофуран и алкохоли (етанол, пропанол, метанол). ▲ Има бактерицидно, фунгицидно, вируцидно, туберкулоцидно и спороцидно действие. Не корозира металите. За дезинфекция на медицински инструменти и специална медицинска апаратура (3% разтвор/1 h). При наличие на туберкулозни микобактерии е подходящ 4% разтвор при експозиция 30 min, а на плесени и гъбички – 6% разтвор/15 min.

HYDROGEN PEROXIDE – INN (АТС код: D08AX01)

● **Hydrogen peroxide Chemax Pharma® 3%** (Химакс Фарма ЕООД) – дермален разтвор по 100 и 1000 ml в пластмасови или стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Hydrogen peroxide Galen – Pharma® 3%** („Гален – Фарма“ ООД) – дермален разтвор по 100 и 1000 ml в бутилки от полиетилен с висока плътност (оп. по 1 бр.). ● **Hydrogen peroxide – Flo® 3%** („Флора-02“ ЕООД) – дермален разтвор по 100 и 1000 ml в бутилки от PE/PET/PP (оп. по 1 бр.). ● **Hydrogen peroxide Kupro® 3%** („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор по 100 и 1000 ml в кафяви бутилки от полиетилентерефталат (оп. по 1 бр.). ● **Hydrogenii peroxidatum VT® 3%** („Ета Фарма“ АД) – дермален разтвор по 100 и 1000 ml в кафяви бутилки от полиетилентерефталат (оп. по 1 бр.). ● **Solutio Hydrogenii peroxydi diluta (DCI).** ▲ Кислородната вода се получава от *Perhydrol (Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata)* чрез разреждане. Има антисептичен, хемостатичен, дезодориращ, депигментиращ и механичен почистващ ефект, дължащи се на *мощно оксидантно действие* и продуциране на *свободни кислородни радикали (*OH)*, чрез които се увреждат липиди, протеини, ДНК и други жизнено важни клетъчни компоненти в микроорганизмите.

Показания: За промивки и изплакване на устната кухина при stomатити, ангина и др., а също в гинекологията, дерматологията, хирургията.

Противопоказания: Акаталазия (по-често срещана сред японци и ескимоси).

ICHTHAMMOL

● **Ichthammol Galen-Pharma®** („Гален-Фарма“ ООД) – дермален унгвент 10% в полистиролови банки по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Ichthylol®** (Софарма АД) – дермален унгвент 50% в алуминиеви туби по 18 g (оп. 1 бр.). Съдържа *сулфоикселини*, изолирани от битуминозното масло, под форма на амониева сол, а също – и органично свързана сяра. Ichthammol и Ichthylol имат антисептичен, кератолитичен и антиексудативен ефект. Подпомагат разнасянето на инфилтратите. Показани са за локалната терапия на фурункули, карбункули, абсцеси, еризипел, изгаряне, измръзване, екзема, псориазис. Прилагат се външно 1 до 2 пъти на ден с марлена превръзка.

PARAFORMALDEHYDE (*не е в наличност*) – таблетки 1 g. В доза 1 таблетка се използва за 24-часова дезинфекция на борчета и други малки стоматологични инструменти, поставени в петриев панички.

POTASSIUM PERMANGANATE (АТС кодове: D08AX06 и V03AB18)

● **Kalii permanganas** (ЕТ „Евелин-29“) – прах 20 g за приготвяне на дермален разтвор (оп. 1 бр.). ● **Kalii permanganas** („Гален Фарма“ ООД) – прах 10 g за приготвяне на дермален разтвор (оп. 1 бр.). ▲ При контакт на препарата с органични материи *мощен оксидант*, с което се обяснява антисептичното и дезодориращото му действие, а също – инактивирането на змийската отрова и антагонизирането на токсичното действие на фосфора, морфина, циановодорода.

Приложение. За промиване и антисептична обработка на рани се използват 0,1 до 0,5% водни разтвори на калиев перманганат; за антисепсия на устната кухина и гърлото – от 0,01 до 0,1%; за промивки в урологията и гинекологията, а също и за стомашни промивки при остри отравяния – 0,02 до 0,05% разтвори.

Противопоказания: Акаталаземия.

SEPTODERM HÄNDE® (АТС код: D08AX53) (Dr. Schumacher GmbH; „Медика 67“ ООД) – течност 500 ml във флакони (оп. 1 бр.). В 100 g се съдържат: 63,1 g изопропанол и 115 mg бутандиол. Septoderm Hände е *биоциден антисептик*. Притежава бактерициден, фунгициден и виروциден ефект (вкл. срещу HIV, HBV, HCV, Vacinia, FCH и Rota-вируси). (1) За хигиенно обеззаразяване в подсушената кожа на ръцете се втриват 3 до 5 ml Septoderm Hände в продължение на 30 s. (2) За хирургично обеззаразяване в подсушената кожа на ръцете се втриват 3 до 5 ml Septoderm Hände в продължение на 3 min (при липса на протеиново натоварване) и 5 min (при наличие на протеиново натоварване). Поради ниската му активност срещу бактериални спори Septoderm Hände не трябва да се използва за дезинфекция на хирургични и дентални инструменти. Трябва да се избягва контакт с очите. Да се пази от огън и запалими материали. Septoderm Hände не трябва да се поглъща. Той трябва да се съхранява на недостъпно за деца място.

TINCTURA CASTELLANI – HEFFE® (АТС код: D08AX00) („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермална микстура в тъмни стъклени бутилки по 50 ml (оп. 1 бр.). В 100 g се съдържат 3,5 g Phenol, 8 g Resorcinol и 800 mg Acidum boricum.

Показания: Повърхностни дерматомикози, подостри и хронични екземи, себорея и кератози.

Приложение: Засегнатите кожни участъци се намазват с напоен с *Tinctura Castellani* памучен тампон 1–2 пъти на ден. Терпията може да продължи до 30 дни.

Нежелани реакции: Еритем, дерматит.

WISHIVEN® (АТС код: D08AX00) („Гален Фарма“ ООД) – дермален разтвор 100 g, съдържащ *бисмутов трибромфенол* в полиетиленови бутилки (оп. 1 бр.).

Показания: Гнойни кожни възпалителни процеси, варикозни язви, декубитални рани, диабетично стъпало, флебити, тромбофлебита, усложнения при болест на Бюргер.

Приложение: Марлена превръзка, напоена с разтвора се поставя върху засегнатия кожен участък и се покрива с полиетиленово фолио. Процедурата се изпълнява 1 до 2 пъти седмично (при гнойни възпалителни процеси се сменя по-често, в зависимост от секрецията).

WISHNEVSKY® (АТС код: D08AX00) („ВетПром“ АД) – маз в алуминиеви туби по 75 g (оп. 1 бр.). В 1 g маз съдържа като активни съставки 30 mg бисмутов *трибромфенол* (ксероформ) и 30 mg *кадиново масло*. ▲ Фенолният антисептик ксероформ преципитира белтъците и образува плътен албуминатен защитен филм върху раните. Кадиновото масло засилва антисептичната му активност, подобрява локалното кръвоснабдяване на тъканите, регенерацията и вроговяването на епидермиса. Мазта на проф. Вишневски има локален анестетичен, антисептичен и противовъзпалителен ефект, които са съчетани с последващите кератолитичен и кератопластичен ефекти, отделяне на некротичните тъкани, подсушаване на раните, ускоряване на гранулацията и епителизацията им. Желирането на вехикулама (предизвикано от наличието на рициново масло) подобрява адхезията и потенцира подсушаващия ефект на ксероформа.

Показания: Локално лечение на *гнойно-възпалителни процеси* от различен произход – гнойни рани, варикозни язви, декубитуси, диабетично стъпало, флебити, тромбофлебита.

Приложение: При варикозни язви, диабетични рани, флебити и тромбофлебита марлена превръзка, напоена с продукта, се поставя върху болния участък, а върху нея се поставя полиетиленово фолио. Компресът се сменя 1 до 2 пъти седмично, а при гнойно-възпалителни процеси – по-често (в зависимост от гнойната секреция).

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките.

ZINC HYALURONATE – INN (АТС код: D03AX19)

● **Hyaluricht®** (Gedeon Richter Ltd) – дермален разтвор 20,5 mg/10 ml във флакони (оп. 1 бр.). Цинковият хилуронат стимулира процеса на епителизиране на рани и язви. Показан е при *ulcus cruris*, декубитус, бавно заздравяващи инфектирани рани. Повърхността на раната се обработва предварително с физиологичен разтвор или 3% кислородна вода. След това върху раневата повърхност се нанасят няколко капки от разтвора (за 10 cm² са необходими 4–7 κ). МДД е 1 κ/1 cm² ранева повърхност. Изцаква се 2–3 min и се поставя стерилна марля. Превръзката се сменя на 12–24 h.

D10 ПРЕПАРАТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ

D10A Препарати за локално лечение на акне

D10AD Ретиноиди за локално приложение

TRETINOIN – INN (АТС код: D10AD01)

● **Acnederм®** (Софарма АД) – гел 0,025% и крем 0,05% в туби по 30 g (оп. по 1 бр.). ● **Retin A*** – крем 0,05% и 0,1% в туби по 15 и 30 g (оп. по 1 бр.). ▲ Третиноин принадлежи към *ретиноидите*, които са *метаболити на ретинола*. При локално приложение той понижава сцеплението между фоликуларните епителни клетки и намалява образуването на микрокомедони. Освен това стимулира митотичната активност на фоликуларните кератиноцити, при което затворените комедони се превръщат в отворени.

Показания: Гелът е показан при повърхностни форми на акне (стадий I), при които преобладават комедоните. Кремът се прилага при по-тежки форми на акне (стадий II–III), при които преобладават папулите и пустулите.

Рискова категория за бременност: C (при локално приложение на третиноин).

Приложение: Кремът и гелът се нанасят с ръце върху кожата. Кремът е подходящ при суха кожа, а гелът – при мазна. Тънък слой крем или гел се нанасят върху предварително подсушените засегнати кожни участъци 1 път дневно (обикновено вечер). Курсът на лечение е 8–12 седмици. Терапевтичен ефект се наблюдава след 2–3 седмици. По време на лечението трябва да се избягва излагането на слънце. Трябва да се избягва комедикацията на Acnederм с локални лекарства, съдържащи сяра, резорцин и салицилова киселина. Облъчването със слънце или с изкуствени UV източници в периода на лечение с Acnederм може да предизвиква интензивно зачервяване на кожата.

Нежелани реакции: Парене и зачервяване на кожата, десквамация, ксерозис, фоточувствителност. При повторно лечение с третиноин може да се наблюдава временна хипер- или хипопигментация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препарата, остри дерматити, акне rosacea, фотоалергия, малки деца.

D10AE Преокиси

BENZOYL PEROXIDE – INN (ATC код: D10AE01)

● **Akne BP® 5** (Spirig Eastern) (*не е в наличност*) – дермална емулсия 5% във флакони по 55 ml. ● **Oxy 5 Benzacne®** (The Mentholatum Co Ltd) – емулсия 5% 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). ▲ Препаратите съдържат 5%, респ. 10% бензоилпероксид (антисептик от групата на окислителите). Бензоилпероксид нарушава метаболизма и потиска растежа на анаеробните микроорганизми (*Propionibacterium acnes* и др.). Повлиява също *S. epidermidis*. Освен това предотвратява образуването на свободни мастни киселини в себума, има кератолитичен ефект, подобрява оксигенацията на тъканите и ускорява гранулцията при *ulcus cruris*.

Показания: *Acne vulgaris* и язви на долните крайници от различен произход.

Приложение: Болните участъци се третират 1–2 пъти на ден. При по-леки и средно тежки форми на акне се използват препарати, съдържащи 5% бензоилпероксид, а при трудно поддаващите се на лечение форми – препарати, съдържащи 10% бензоилпероксид. Лосионът съдържа обезмаслен овлажнител, чрез което се предотвратява изсушаването на кожата.

Нежелани реакции: Местен дразнещ ефект, алергични явления, ксеродерма. **Противопоказания:** Деца <12 г., акатолаземия, повишена чувствителност към бензоилпероксид. Продуктите не трябва да попада в очите и по лигавиците.

D10AF Антиинфекциозни лекарства за локално лечение на акне

ACNATAC® (ATC код: D10AF51) (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – гел, съдържащ 1% клиндамицин и 0.025% третиноин в туби по 30 и 60 g (оп. по 1 бр.).

Показания: *Acne vulgaris* при наличие на комедони, папули и пустули при пациенти на ≥ 12 г.

Приложение: Вечер преди лягане цялото лице се измива с мек сапун и се подсушава. Върху върха на показалеца се изстиска гел с количество колкото грахово зърно. Той се нанася с леко потупване върху брадичката, бузите, носа и челото, след което се втрива внимателно върху цялото лице. Лечението не трябва да продължава по-дълго от 12 седмици без дерматологичен преглед.

Противопоказания: Данни за повишена чувствителност към някоя от съставките на Acnatat; регионален ентерит, улцерозен или псевдомембранозен колит; семейна анамнеза за рак на кожата; анамnestични данни за остри екземи, розацея или периорален дерматит; *acne conglobata*, *acne fulminans*; деца под 12 г.

CLINDAMYCIN – INN (ATC кодове: D10AF01 и G01AA10)

● **Dalacin T®** (Pfizer Enterprises SARL) – гел 1% и разтвор 1% по 30 g (оп. по 1 бр.). ▼ След двукратно нанасяне (сутрин и вечер) на 1% 1 g гел в системното кръвообращение се резорбира 1,6% от сутрешната и 2,5% от вечерната доза. Плазменият полуживот на клиндамицин при възрастни е 2–4 h (при недоносени новородени – 8,7 h, а при доносени – 3,6 h), СПП е 95% и t_{max} е 60 min. ▲ Клиндамицин се свързва с рибозомната 50S субединица и потиска протеиновия синтез. Действа бактериостатично върху стафилококи (вкл. бета-лактамазоустойчиви), *P. acnes* (MIC₉₀ 0,4 mcg/ml), аеробни и анаеробни стрептококи (с изключение на ентерококи), *B. anthracis*, бактериоиди (вкл. *B. fragilis*), клостридии (с изключение на *C. difficile*), фузобактерии. Около 19% от щамове на *B. fragilis* са резистентни към препарата. Клиндамицин не повлиява Грам-отрицателни бактерии (салмонели, шигели, клебсиели, протеуси, псевдомонаси, серация) с изключение на *H. influenzae*.

Показания: *Acne vulgaris*, инфектирани рани.

Приложение: Тънък слой гел, респ. няколко капки разтвор (с помощта на тампон) се нанасят върху предварително подсушена кожа сутрин и вечер.

Нежелани реакции: Еритем, парене, сърбеж, ксерозис, десквамация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към клиндамицин или линкомицин; колит, свързан с орален прием на антибиотици.

ERYTHROMYCIN – INN (ATC код: D10AF02)

● **Acnerin®** (Унифарм АД) – лосион 3% във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Davercin®** (Trahomin Pharmaceuticals Works "Pifa") – гел 2.5% в туби по 30 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Erythran** („Актавис“ ЕАД) – унгвент 1% в туби по 5 и 20 g в туби (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържа 10 mg Erythromycinum, а в 1 ml лосион – 30 mg. ▲ Еритромицин е макролиден антибиотик, който се свързва с 50S субединицата на рибозомите и действа бактериостатично по отношение на Грам-положителни (*Streptococcus* spp., *C. diptheriae*, *C. minutissimum*, *L. monocytogenes*) и Грам-отрицателни (*P. acnes*, *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *Legionella*, *B. catarrhalis*) бактерии, хламидии, микоплазми.

Показания: Унгвентът е подходящ за локална терапия на фоликулити, контагиозно импетиго, вторично инфектирани дерматити, червен вятър, еритразма, *acne vulgaris*, изгаряне, трофични язви, инфектирани рани. Лосионът е показан при *acne vulgaris*.

Приложение: Тънък слой унгвент или няколко капки лосион (посредством тампон) се нанасят върху засегнатите кожни участъци 2–3 пъти дневно.

Предупреждения и предпазни мерки: Локално еритромицинът не трябва да се прилага едновременно с резорцин, салицилов спирт или продукти, съдържащи сяра и третиноини. Да се избягва едновременната употреба на вещества (вкл. и козметични препарати) с изсушаващ кожата ефект. Може да се прилага в комплексна терапия с кератолитични продукти и витамини като е необходимо да се избягва едновременното им нанасяне върху кожата.

Нежелани реакции: Еритем, сърбеж, десквамация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към еритромицин и помощните вещества на препарата.

NADIFLOXACIN – INN ATC код: D10AF05)

●**Nadixa®** (Ferrer International S.A.) – крем 1% 25 g (оп. 1 бр.).

Показания: За локална терапия на лека до средно тежка форма на акне vulgaris с преобладаване на папули и пустули от I-II степен.

Приложение: Кремът се прилага върху болния кожен участък (след неговото подсушаване) с памучен тампон на тънък слой, сутрин и вечер. Областта на устните и очите следва да се избягват. Лечението продължава от 8 до 12 седмици.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, деца под 14 г.

EYTHROMYCIN & ZINC ACETATE (ATC код: D10AF52)

●**Zineryt®** (Astellas Pharma d.o.o.) – прах (пудра), плюс разтвор за получаване на 30 ml лосион и апликатор (оп. по 1 бр.). Съдържа 4% еритромицин и 1,2% цинков ацетат. ▲ Цинкът намалява с >20% себумната секреция. Той отслабва кохезията на фоликулните епителни клетки. Има антибактериален и противовъзпалителен ефект. Предотвратява развитието на резистентност по отношение на еритромицин. Цинкът повлиява резистентни към антибиотика щамове на *P. acnes* и потенцира неговия ефект.

Еритромицинът е макролиден антибиотик с бактериостатична активност, вкл. спрямо *P. acnes*. Той улеснява проникването на цинка в дълбочина на кожата.

Показания: За лечение на умерени до тежки форми на акне.

Приложение. Пудрата и разтворителят се смесват съгласно указанията на фирмата-производител. Zineryt се назначава два пъти на ден – сутрин и вечер. Приготвеният лосион се нанася върху цялото лице и засегнатите области, а не само върху засегнатата от акне кожа. Лечението е продължително (от 10 до 16 седмици). Терапевтичният ефект се проявява още в края на втората седмица. Тежестта на акнето намалява с около 50% след едномесечно лечение. Равномерно подобрение настъпва до 16-ата седмица от началото на лечението.

METHENAMINE (вж. гл: J01XX05)

D01AX Други препарати за локално лечение на акне

AZELAIC ACID – INN (ATC код: D10AX03)

●**Finacea® gel** (Intendis GmbH) – гел 15% в туби по 30 g (оп. по 1 бр.). ●**Skinoren®** (Intendis GmbH) – крем 20% в туби по 30 g (оп. 1 бр.). ▲ Азелаиковата киселина потиска *in vitro* и *in vivo* пролиферацията на кератиноцитите и нормализира нарушения при акне процес на терминално епидермално диференциране.

Показания: За облекчаване на леко до средно тежко папуло-пустулозно акне в областта на лицето; за локално лечение на папуло-пустулозна розацея.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Finacea Gel е предназначен само за кожно приложение. Преди използването на Finacea Gel кожата трябва да бъде добре измита с вода и подсушена. Гелът се нанася в малки количества върху засегнатата кожа сутрин и вечер, като се втрива леко. Приблизително 0,5 g (= 2,5 cm) гел е достатъчен за цялата област на лицето. Не трябва да се използва с оклузивни превръзки, а след нанасяне на гела ръцете трябва да се измият. Finacea Gel да се използва без прекъсване през целия период на лечението. Видимо подобрение на акнето настъпва след около 4 седмици. За достигане на максимални резултати, продуктът трябва да се използва няколко месеца. В случай че няма подобрение след 1 мес. или се наблюдава изостряне на акнето, лечението трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативна. Трябва да се избягва контакт с очите, устата и други лигавици. В случай на контакт очите, устата и/или засегнатите лигавици трябва да се измият обилно с вода. Ако дразненето на очите продължава, е необходима офталмологична консултация. Ръцете трябва да се измиват след всяко нанасяне на гела.

Нежелани реакции: Парене или сърбеж, суха кожа, десквамация, обрив, контактен дерматит, депигментация на кожата, оток на лицето. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или към някоя от съставките му, особено към пропиленгликол; деца под 12 г.

D10A Анти-акне препарати за системно приложение

D10AD Ретиноиди

ISOTRETINOIN – INN (ATC код: D10AD04)

●**Roaccutane®** (Рош България ЕООД) – меки капсули 20 mg (оп. 30 бр.). ▲ Изотретиноин намалява продукцията на мастните жлези на кожата и освен това улеснява отделянето на техния секрет. Проявява антисебореен, противовъзпалителен, керато- и имуномодулиращ ефект. Засилва регенеративните кожни процеси.

Показания: Тежки форми на акне, особено локализирано по туловището.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Назначава се *орално* в ДД 0,5 mg/kg, приета еднократно по време на хранене или разделена на 2 приема. ПД варира от 0,5 до 1 mg/kg/24 h. Продължителността на един лечебен курс е 16 до 24 седмици. Изотретиноин не се препоръчва при пациенти под 12-годишна възраст поради липса на данни за безопасност.

Нежелани реакции: Сухост на лигавиците, кожни обриви, дерматит, хиперхидроза, гнойни грануломи, паронихия, дистрофия на ноктите, разрастване на грануляционна тъкан в поразените участъци на кожата, рядко – алоpecia и васкулит, фотофобия, влошено зрение нощем, развитие на катаракта, отслабване на слуха, главоболие, повишение на интракраниалното налягане, повръщане, колити, кръвоизливи в СЧТ, преходно повишение на аминотрансферазите в серума, хепатит, анемия, неутропения, хиперхолестеролемия, миалгии и артралгии, хиперостоза. **Противопоказания:** Нарушения във функциите на бъбреците и/или черния дроб, хипервитаминоза А, хиперлипидемия, новообразувания, бременност, лактация, повишена чувствителност към изотретиноин.

D11| ДРУГИ ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

D11AF Кератолитични средства и препарати за лечение на брадавици и мазоли

SOLCODERM® (АТС код: D11AF00) (Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH) – разтвор 0,2 ml в ампули. В 1 ml (= 5 ампули по 0,2 ml) Solcoderm има: азотна киселина 70% 580.66 mg, оцетна киселина 99% 41.08 mg, оксалова киселина 57.32 mg, млечна киселина 4.55 mg и меден нитрат 0.048 mg. ▲ При локално приложение Solcoderm прониква в кожата след 1–2 min при повърхностни поражения и след 5–10 min – при стари и вроговени поражения. Поради наличие на киселини и меден нитрат, Solcoderm предизвиква изменение в цвета на третирания кожен участък, както и неговата фиксация. През следващите няколко дни последва девитализация на патологичната тъкан с нейното мумифициране и постепенно отпадане под форма на струпей.

Показания: Брадавици, себорейна кератоза, актинокератоза, кондилими, невуси (след доказване на тяхната доброкачественост).

Приложение: Болният участък се почиства с етер или етанол. Solcoderm се нанася върху увредената повърхност с помощта на стъклена капиларна тръбичка и апликатор. В зависимост от размера, дълбочината и локализацията на поражението се използва 0,05–0,1 ml от разтвора (максималната доза е 0,1 ml). Преди третиране на уплътнени вроговени кожни участъци роговият слой трябва да се отстрани. Кожни поражения с диаметър над 10 mm се обработват със Solcoderm само ако е сигурно, че са повърхностни. Едновременно могат да бъдат обработени до 5 поражения, чиято обща площ не превишава 5 cm². В продължение на няколко дни третираният участък от кожата придобива вид на мумифициран тъмнокафяв струпей. Ако се прецени, че настъпилата мумификация в първите няколко дни е недостатъчна, Solcoderm може да се приложи втори път. При наличие на голям брой кожни поражения се провеждат няколко сеанса през интервали от 4 седмици. Струпите не трябва да се отстраняват с хирургически инструменти, а търпеливо се изчака спонтанното им изчистване, за да не се образуват цикатрикси! До завършване на лечението трябва да се избягва пряката слънчева и УВЛ. При миене третираните области не трябва да се трият грубо.

Нежелани реакции: Парене, преходен еритем на околната кожа и образуване на изbledнал кожен пръстен (поради свиване на съдовете в здравата кожа), което не изисква специално лечение; сърбеж (околността на третирания участък се намазва с крем, съдържащ ГКС и местен анестетик). При проникване на препарата в дълбочина може да се получат депигментирани петна и цикатрикси. **Противопоказания:** Лунички, кожни метастатични поражения, злокачествен меланом, келоидни цикатрикси. Preparatът не трябва да попада в очите и по лигавиците!

TRICHLORACETIC ACID

● **Wartner®** (Omega Pharma) – гел под форма на писалка и спрей за отстраняване на мазоли, обикновени брадавици и брадавици на ходилото. Съдържа 40% трихлороцетна киселина. Лечението продължава от 7 до 28 дни. Подходящ за възрастни деца над 4 г.

URGO CON® (Fournier) – протективен диск за лечение на мазоли. Всеки диск съдържа по 32 mg *салицилова киселина* под форма на *кератолитично действащ унгвент*. Подобен състав има и препаратът **Cornino**. След измиване и подсушаване на ходилото върху мазола се поставя подходящ по размери диск. Най-добър ефект се получава, ако дисковете се сменят през два дни. Дисковете не се използват при възпалена или изгорена кожна повърхност.

D11AH Други дерматологични препарати с изключение на ГКС

ALITRETINOIN – INN (АТС код: D11AH04)

● **Tocino®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – меки капсули по 10 и 30 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.).

Показания: Тежка хронична екзема на ръцете, неподаваща се на лечение с мощни локални ГКС.

Приложение: От 10 до 30 mg 1 път на ден по време на хранене в продължение на 12 до 24 седмици.

Противопоказания: Бременност, лактация, чернодробна или БН, неконтролирана хипертриглицеридемия или хипотироидизъм, хипервитаминоза А, повишена чувствителност към ретиноиди.

D11AX Други дерматологични препарати

ALUMINIUM CHLORIDE & METHENAMINE

● **Odorex foot®** (Biotrade Co) – антиперспирантен спрей във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Odorex deodorant®** (Biotrade Co) – антиперспирантен спрей във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ▲ Алуминиевият хлорид потиска потната секреция. Проявява адстрингентно и слабо антисептично действие. Метенамин (хексаметилентетрамин) проявява

антибактериално действие. Продуктът спира изпотяването за 10 до 14 дни след едно напръскване. Не нарушава терморегулацията.

Показания: Хиперхидроза на краката; хиперхидроза на дланите и подмишниците.

Приложение. *Odorex foot* – краката се напръскват с препаратa 1 път дневно (вечер) в два поредни дни, след което препаратът се прилага 1 път седмично. *Odorex deodorant* – дланите или подмишниците се напръскват с препаратa 1 път дневно (вечер) в два поредни дни, след което препаратa се прилага 1 път седмично или при необходимост.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на препаратa; възпалена кожа; нарушена цялост на кожата.

BRIMONIDINE – INN (ATC код: D11AX21)

● **Mirvaso®** (Galderma International) – дермален гел 0,3% в туби по 2, 10 и 30 g (оп. по 1 бр.). *Разрешен от ЕМА.*

Представява пресинаптичен α_2 -агонист, който при локално приложение свива кръвоносните съдове и *намалява еритема на лицето при розацея у възрастни*. Нанася се количество гел колкото грахово зърно върху всяка от следните пет области на лицето: *чело, брадичка, нос, двете бузи*. Гелът се разстила равномерно на тънък слой по цялото лице, като се избягват очите и устните. Продуктът е противопоказан при дерматит, отворени рани или данни за алергия към бримонидин. След процедурата пациентът трябва веднага да измие добре ръцете си.

CONTRACTUBEX® (ATC код: D11AX00) (Merz Pharmaceuticals GmbH) – гел в туби по 20 g (оп. 1 бр.). В 1 g гел има 100 mg Extractum Sерае fluidum (течен екстракт от лук), 500 UI Heparin sodium и 10 mg Allantoin. ▲ Трите съставки на Contractubex действат синергично. Те потискат фибробластната пролиферация и синтеза на колаген.

Показания: Хипертрофични цикатрикси и келоиди; козметични белези след операции, изгаряния и наранявания; травматични сухожилни контрактури; цикатриксиални стриктури.

Приложение: Гелът се втрива в кожата с лек масаж в продължение на 2 min. Процедурата се повтаря 2–3 пъти дневно. Лечението продължава в зависимост от характера на цикатрикса 3–6 мес.

Нежелани реакции: Парене в областта на приложение на Contractubex. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Contractubex.

DERMATIX ULTRA® (Solco) – *силиконов гел* в туби по 6, 15 и 60 g (оп. 1 бр.). ▲ Съдържа дълговерижни полимери (силоксани) и естер на аскорбиновата киселина. Нормализира кожния воден баланс и подпомага оздравителните процеси. Предизвиква изтъняване на цикатрикса, успокоява сърбежа и намалява нежеланата промяна в цвета.

Показания: За профилактика и лечение на хипертрофични белези и келоиди (като монотерапия или в състава на комбинирана терапия).

Приложение: Преди употреба на Dermatrix кожата се почиства с мек сапун и вода и се подсушава. Гелът се нанася под форма на тънък слой върху цикатрикса 2 пъти на ден. Оставя се докато изсъхне (обикновено 4–5 min), след което може да се покрие с грим. Най-кратката продължителност на терапията е 2 мес.

Нежелани реакции: Продуктът може да оцвети дрехите, ако не е изсъхнал напълно. **Противопоказания:** Dermatrix не трябва да се нанася върху лигавици или отворени рани.

ERVAMATIN® – лосион 200 ml във флакони (оп. 1 бр.). Представява екстракт, получен от растения в поречието на Амазонка. Показан е при *дефлувиум* (разреждане на косата на капилициума) и *себорея*. Втрива се 2 до 3 пъти на ден по 1–2 min в продължение на около 2 мес.

FINASTERIDE (ATC кодове: D11AX10 и G04CB01)

● **Finasteride Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 28 и 84 бр.). ▲ Финастерид е инхибитор на човешкия тип A₂ 5 α -редуктаза, присъстваща в космените фоликули.

Показания: Лечение на първата загуба на коса (андрогенна алопеция) при мъже на възраст между 18 и 41 г. в доза 1 mg/24 h; ДХП от I и II степен (вж. гл. G04CB).

Противопоказания: Деца/юноши, комедикация с 5 α -редуктази инхибитори.

FITOVAL® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули (60 бр.) и дерматологично тестван шампоан 200 ml против косопад (оп. 1 бр.). Fitoval е БАД, сигуряваща *биологично подхранване на проблемна и увредена коса*. В 1 капсула се съдържат: медицинска мая – 200 mg, аминокиселината цистин – 100 mg, пантотенова киселина 15 mg, желязо 10 mg, цинк 5 mg, мед 1 mg, фолиева киселина – 0.2 mg и биотин – 0.1 mg, витамин B₁₂ – 2 mcg, витамин B₁ – 2 mg, витамин B₂ – 2 mg, витамин B₆ – 2 mg. Препоръчаната доза е 1 капсула на ден в продължение на 2 до 3 мес.

Шампоанът Fitoval съдържа: гликоген, пшеничени пептиди, екстракти от арника и розмарин. Той стимулира и ускорява растежа на по-здрава коса. Намалява нейната загуба по време на измиване и увеличава обемът ѝ при повече от 73% от лицата, на които е бил тестван. Шампоанът се нанася върху предварително овлажнената коса на главата, чиято кожа се масажира. Изчаква се 3 min и след това косата се изплаква обилно с вода. При необходимост процедурата може да бъде повторена.

IVERMECTIN – INN (ATC код: D11AX22)

● **Soolantra®** (Galderma International) – дермален крем 1% в туби по 2, 15, 30, 45 и 60 g (оп. по 1 бр.). ▲ Ивермектин инхибира липополисахарид-индуцирания биосинтез на проинфламаторни цитокини и действа *противовъзпалително*. Освен това той причинява смъртта на редица кожни паразити (действа *антихелминтно*) предимно чрез селективно

свързване и блокиране на глутамат-затворените хлоридни канали. Соолантра предизвиква смъртта на Demodex акарите, които са фактор, водещ до дерматит.

Показания: Локална терапия на папуло-пусулозни лезии от *розацея при възрастни*.

Приложение: Кремът се нанася ежедневно в продължение на 4 мес. При необходимост лечението се повтаря след пауза от 3 мес. Количество крем с размер на грахово зърно се нанася само върху всяка една от следните 5 области на лицето: чело, брадичка, нос и всяка от двете бузи. Избягват се очите, устните и лигавиците! След процедурата ръцете се измиват грижливо. След изсъхване на крема може да се нанася козметика.

Нежелани реакции: Усещане за изгаряне на кожата, раздразнение, сърбеж, ксеродерма.

Противопоказания: Повишена чувствителност към ивермектин или някое от помощните вещества (глицерол, диметикон, динатриев едетат, макрогол, пропилен гликол, натриев хидроксид, E216, E218).

MINOXIDIL – INN (ATC код: D11AX01)

● **Regaine®** (McNeil Products Ltd) – дермален разтвор 2% 60 ml в бутилка със спрей-помпа за третиране на големи участъци, спрей-помпа с удължен накрайник за малки участъци и контактен апликатор (оп. по 1 бр.). ● **Regaine Foam for Women®** (McNeil Products Ltd) – дермална пяна под налягане за жени 50 mg/g в алуминиеви бутилки по 60 g (оп. по 1 и 2 бр.). ▲ Действа миотропно съдоразширяващо. При локално приложение има антиалопециен ефект, проявяващ се след 4-месечна терапия. Миноксидил не предотвратява косопад, предизвикан от някои лекарства (цитостатици и др.).

Показания: Оплешивяване от мъжки тип при мъже и жени.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Изсушената кожа на капилициума се намазва с разтвора 1–2 пъти на ден. Много внимателно следва да се прилага от пациенти, страдащи от ИБС и артериална хипотония.

Нежелани реакции: Локален дерматит, еритем, парене, уртикария, ринит, оток на лицето, алергичен контактен дерматит; в единични случаи – алопеция, хипертрихоза, себорея; резорбтивни ефекти – понижаване на артериалното налягане, сърцебиене, ретростернална болка, ритъмни нарушения на сърдечната дейност, задух, отоци, главоболие, световъртеж. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към миноксидил.

PIMECROLIMUS – INN (ATC код: D11AX02)

● **Elidel®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – крем 1% в алуминиеви туби по 5, 15, 30, 60 и 100 g (оп. по 1 бр.). ▲ Пимекролимус е *макролиден дериват*. В много ниски концентрации той се свързва с протеиновия рецептор макрофилин-12. Образуваният комплекс *инхибира калциневрина*. Пимекролимус предотвратява активирането на Т-лимфоцитите и блокира синтеза и освобождаването на проинфламаторни интерлевкини (IL-2, IL-4, IL-10), гама-интерферон и мастоцитни медиатори на възпалението.

Показания: Лека до умерена форма на atopичен дерматит при деца над 2-годишна възраст.

Приложение: Кремът се нанася на тънък слой върху засегнатите участъци на кожата 2 пъти дневно. Терапевтичният ефект се развива след 8–15 дни.

Рискова категория за бременността: C.

Нежелани реакции: Сърбеж, парене и дразнене на кожата в мястото на прилагане на препарата; рядко – главоболие, кашлица, фебрилитет, ринит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, деца под 2 г. Лечението с пимекролимус увеличава риска от развитие на вирусни инфекции и *eczema herpeticum*, кърмене.

G: ПИКОЧО-ПОЛОВА СИСТЕМА И ПОЛОВИ ХОРМОНИ (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONS)

G01 ГИНЕКОЛОГИЧНИ АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА И АНТИСЕПТИЦИ

G01A Антиинфекционни лекарства и антисептици, с изключение на комбинации с ГКС

G01AA Антибиотици

POLYGYNAX® (АТС код: G01AA00) (Laboratoire Innothec International) – вагинални меки капсули (глобули), съдържащи по 100 000 IU нистатин, 35 000 IU неомизин и 35 000 IU полимиксин В (оп. по 6 и 12 бр.). ▲ Проявява широкоспектърно бактерицидно (с изключение на стрептококи и анаеробни бактерии) и фунгицидно (главно кандиди) действие.

Показания: Вагинални и цервиковагинални бактериални и смесени (съчетани с кандиди) инфекции.

Приложение: По 1 вагинална глобула вечер в продължение на 12 дни.

Нежелани реакции: Алергични прояви, рядко – ото- и нефротоксичност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на продукта.

G01AC Хинолини (квинолини)

DEQUALINE – INN (АТС код: G01AC05)

● **Fluomizin®** (Medico Uno Worldwide Ltd) – вагинални таблетки 10 mg (оп. 6 бр.). ▲ Деквалин е кватернерно амониево съединение от групата на ПАВ с широк антимикробен спектър срещу различни видове Грам-отрицателни и Грам-положителни бактерии, гъбички и протозои (вкл. *Trichomonas vaginalis*).

Показания: За локална терапия на *бактериален и кандидозен колпит, трихомониаза*, постигане на асептичност при гинекологични операции и раждания.

Приложение: По 1 вагинална таблетка вечер дълбоко във влагалището в продължение на 6 дни. Процедурата е най-добре изпълнима в легнало положение с леко свити крака. Лечението трябва да се прекрати по време на менструация и да продължи след това.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активната субстанция, разязвяване на вагиналния епител и маточната шийка, момичетата недостигнали полова зрялост.

G01AD Органични киселини

LACTIC ACID – INN (АТС код: G01AD01)

● **Vagisan®** (Dr. August Wolff GmbH & Co.KG Arzneimittel) – песари (оп. 7 бр.). В 1 песар има: 167 mg млечна киселина (90%) и 100 mg натриев лактат (50%). Основният ефект на млечно-киселите лактатни песари се основава на *нормализиране на вагиналното pH*. Полиетиленгликолят, използван като ексципиент, има подсушаващ ефект и намалява повишената секреция, характерна за повечето вагинози. Vagisan е *показан* като допълнително лечение за регулиране на съдържанието на млечна киселина във влагалището при хронични или рекурентни *бактериални вагинози* с лека до умерена тежест. На ден се поставя *per vaginam*, възможно най-дълбоко във влагалището 1 песар. Лечението продължава 5 до 7 дни.

PRO ANTHOX® PEEL – гел. Съдържа 15% трихлороцетна киселина и 10% гликолова киселина. Pro Anthox® Peel се използва в *козметиката* като ново поколение система за средно дълбок химически пилинг с антиоксидантна защита на клетките.

G01AF Имидазолони производни

BUTOCONAZOLE – INN (АТС код: G01AF15)

● **Gynazol® 2%** (Gedeon Richter PLC) – вагинален *биоадхезивен* крем 2% 5 g, напълнен в полипропиленов еднодозов апликатор (оп. 1 бр.). В 5 g крем има 100 mg бутконазол нитрат. ▼ След вагинална апликация на препарата се абсорбира едва 1,7% от приложената доза. Максималните стойности на бутконазол и метаболитите му в плазмата се измерват след 13 h. Те се екскретират предимно с урината. Gynazol се задържа във вагиналната лигавица около 4,2 дни и освобождава бутконазол в продължение на 6 дни, докато обикновените неадхезивни кремове освобождават антимикотика само 6 h. ▲ Бутконазол е имидазолов дериват с *фунгицидна активност in vitro спрямо кандиди, трихофитони, микроспориуми и епидермофитони*. Повлиява още някои Грам-положителни бактерии. Главното място на действие на имидазолите е гъбичната клетъчна мембрана, където те *инхибират превръщането на ланостерола в ергостерол*. В резултат се променя липидния състав на гъбичните мембрани. Увеличава се техния пермебилитет, понижава се осмотичното налягане и намалява жизнеспособността на гъбичките.

Показания: Локална терапия на вулвовагинални микози, причинени от *Candida albicans*.

Приложение: ① Отстранява се предпазното фолио и се изважда напълнения със 100 mg бутконазол апликатор. Накрайникът на апликатора не се отстранява. Апликаторът не трябва да се затопля преди употреба. Апликаторът се хваща здраво и пръстенът се дърпа назад до пълно изтегляне на буталото. ② Апликаторът се въвежда внимателно и колкото е възможно по-дълбоко във влагалището. ③ Буталото се натиска бавно, за да се въведе крема във влагалището. После празният апликатор се изважда от влагалището и се изхвърля. Адхезивният вагинален крем Gynazol съдържа минерално масло. От него може да омекнат гумени или латексови изделия (презервативи, влагалищни диафрагми). Затова не се препоръчва тяхното използване преди да изминат 72 h от приложението на крема.

Противопоказания: Свръхчувствителност към лекарствения продукт или някоя от съставките му (минерално масло и др.), деца (поради липсата на клинични изследвания).

CLOTRIMAZOLE – INN (ATC код: G01AF02)

● **Canesten** (Байер България ЕООД) – меки вагинални капсули 500 mg (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Canesten Gyn® 1** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 200 mg (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Canesten Gyn® 3** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 200 mg (оп. 3 бр. с апликатор). ● **Clotrimazol** (Glaxo Group Ltd.) – вагинални таблетки 100 mg (оп. 6 бр.). Имидазолов антмикотик, показан за лечение на колпити (причинени от *Trichomonas vaginalis*, стрептококи и стафилококи). Вагиналните таблетки се поставят по 1 всяка вечер в продължение на 6 дни. Перорално се назначава и метронидазол. Ако терапията се провежда с капсули Canesten, те се поставят по 1 капсула на ден вечер посредством апликатора, дълбоко във влагалището. Препаратът се прилага извън периода на менструация. Ако той се използва по време на бременност, капсулите се въвеждат вагинално с пръст, за да не нарани *collum uteri*.

GYNALGIN® (ATC код: G01AF20) (Meda Pharma GmbH) – вагинални таблетки (оп. 10 бр.), съдържащи хлорквиналдол 100 mg и метронидазол 250 mg. ▲ Gynalgин действа бактерицидно, антимиотично и антипротозойно.

Показания: Колпити, причинени от *E. coli*, *St. albus*, *St. aureus*, ентерококи, ентробактерии, *T. vaginalis*, гъбички.

Приложение: По 1 таблетка *per vaginam* вечер преди лягане в продължение на 10 дни. При трихомонасен колпит е необходима и орална антитрихомонасна терапия на партньора.

Нежелани реакции: Pruritus vaginae et vulvae. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата.

METRONIDAZOLE – INN (ATC код: G01AF01)

● **Arlin®** (Dr. August Wolff) – филм-таблетки по 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Arlin Combipack®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – филм-таблетки по 250 mg (оп. 12 бр.), плюс вагинални таблетки по 100 mg (оп. 6 бр.). ● **Arlin Rapid®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – песари 1000 mg (оп. 2 бр.). ● **Flagyl®** (Санофи – Авентис България ЕООД) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.); песари 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Trichomonacid®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. 20 бр.); вагинални таблетки 500 mg (оп. 10 бр.). ▲ Метронидазол потиска протеиновия синтез в микроорганизмите – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Demodex brevis*, облигатни анаероби (бактероиди, фузобактерии). Освен това има известен противовъзпалителен, антиексудативен и дермотопротективен ефект.

Показания: Трихомонасни и бактериални вагинити.

Приложение: За лечение на трихомонаден колпит и/или уретрит метронидазол се назначава орално и на двамата партньори в доза 250 mg/12 h в 6 последователни дни. На жените се предписва допълнително и по 1 вагинална таблетка от 500 mg или песар 1 път дневно в продължение на 10 дни. Препаратът не повлиява нормалната вагинална бактериална флора (бактерии на Doederlein), но може да активира латентна кандидоза, срещу която е неактивен.

Нежелани реакции: Локален еритем и парене, ксерозис. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към метронидазол, бременност и кърмене.

METRONIDAZOLE & MICONAZOLE (ATC код: G01AF20)

● **Klion D®** (Gedeon Richter PLC) – вагинални таблетки, съдържащи по 100 mg миконазол и метронидазол (оп. 10 бр.). ▲ Действа фунгистатично срещу *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и облигатни анаероби.

Показания: Локална терапия на колпити, предизвикани от *T. vaginalis* и/или кандиди.

Приложение: При трихомонаден колпит се въвежда дълбоко във влагалището по 1 таблетка Klion D на ден, вечер преди лягане. Преди въвеждане таблетките трябва да се навлажнят с вода. Курсът на лечение е 10 дни, като едновременно с това орално се приема метронидазол (500 mg/12 h). При недостатъчна ефективност локалната терапия може да продължи още 10 дни. При кандидозен колпит се провежда 10-дневен лечебен курс с Klion D-100 в доза 1 вагинална таблетка (предварително овлажнена) на ден, вечер преди лягане.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж, раздразнение на влагалищната лигавица; гадене, диария, коликообразни абдоминални болки; обрив, уртикария. **Противопоказания:** Първи гестационен триместър, повишена чувствителност към съставките на Klion D.

MICONAZOLE – INN (ATC код: G01AF04)

● **Gyno-Daktarin®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – вагинални капсули 400 mg (оп. 3 бр.). За локална терапия на вулвовагинална кандидоза и суперинфекции, причинени от Грам-положителни бактерии. Всяка вечер 1 вагинална капсула се поставя дълбоко във влагалището в продължение на 3 последователни дни.

G01AX Други антиинфекциозни лекарства и антисептици

1. Лекарствени продукти

ACICLOVIR (вж. гл. D06BB)

GYNOFLOR® (ATC код: G01AX14) (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – вагинални таблетки, съдържащи шамове от *Lactobacillus acidophilus* от минимум 100 млн. колонии образувачи единици и 30 mcg естриол (оп. по 6 и 12 бр.).

Показания: За възстановяване на вагиналната *Lactobacillus*-микрофлора след локално и/или системно лечение с противомикробни или противовъзпалителни лекарства; допълнителна терапия на атрофичен colpitis поради липса на естрогени при жени в менопауза; бактериална вагиноза или кандидоза.

Приложение: При *вагинален флуор* Gynoflor се предписва по 1 вагинална таблетка вечер преди лягане в продължение на 6 до 12 дни. Вагиналната апликация се прекратява по време на менструации и след това се подновява. При *атрофичен colpitis* или *постменопаузално* течение препоръчителната начална ДД е 1 вагинална таблетка за първата седмица на лечението. После се преминава а ПД от 1 до 2 таблетки на ден. Ако вагиналната лигавица е много суха, таблетката може да се намочи с вода преди поставяне.

Противопоказания: Carcinoma glandulae mammae, myoma uteri, бременност; ендометриози, чернодробни и бъбречни заболявания, тромбоемболия, тромбоза, порфирия.

NIFURATEL – INN (ATC код: G01AX05)

● **Macmiror®** (Polichem S.A.) – таблетки 200 mg (оп. 20 бр.). ▲ Освен антимикотичен ефект нифурател притежава още антибактериален и антипротозоен ефект.

Показания: Вулвовагинити (причинени от *Tr. vaginalis*, *C. albicans* и други микроорганизми), уретрити, чревни форми на амебна дизентерия и ламблиаза.

Приложение: (1) При *вулвовагинит* препаратът се приема орално по 200 mg/8 h след хранене в продължение на 7 дни. Необходимо е сексуално въздържане, както и едновременно лечение на партньора. (2) При *уреоинфекции* у възрастни се провежда лечение с 200 до 400 mg/8 h нифурател в продължение на 10 до 14 дни. При необходимост лечението може безопасно да продължи по-дълго и/или след пауза да се повтори. ДД за деца е от 10 до 20 mg/kg, разделена на три приема. (3) При *чревна амебиаза* у възрастни терапията продължава 10 дни, като препаратът се прилага по 400 mg/12 h. ДД за деца е 10 mg/kg, разделена на три приема през 8 h. (4) Лечението на *чревна форма на ламблиаза* у възрастни се провежда с 400 mg нифурател, приеман през 8 до 12 h в продължение на 7 дни. ДД за деца е 15 mg/kg, разделена в два приема.

Нежелани реакции: Стомашен дискомфорт. Алкохолът увеличава случаите на стомашен дискомфорт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към нифурател.

NIFURATEL & NYSTATIN (ATC код: G01AX00)

● **Macmiror complex®** (Polichem S.A.) – вагинални капсули, съдържащи нифурател 500 mg и нистатин 200 000 IU (оп. 12 бр.); вагинален крем, съдържащ в 1 g: нифурател – 500 mg и нистатин – 200 000 IU в туби (оп. 1 бр. с апликатор-спринцовка). ▲ Нифурател е синтетичен химиотерапевтик със значителна трихомонацидна, антимикотична и антибактериална активност. Нистатин е антибиотик с висока ефективност при микози, предизвикани от *C. albicans*.

Показания: Поливалентна терапия на вулвовагинити, причинени от трихомонаси, кандиди и бактерии.

Приложение: По 1 свещичка вечер дълбоко в горната част на влагалището в продължение на 10–12 дни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препарата, сексуални контакти.

POLICRESULEN – INN (ATC кодове: D08AE02 и G01AX03)

● **Vagothy®** (Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint-Stock Co.) (*не е в наличност*) – разтвор 36% във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ▲ Поликресулен е полимер на хидроксиметилбензенсулфонова киселина с формалдехид с бактерициден, фунгициден и трихомонациден ефект, свързани с висока киселинност (pH 0,6). Той нормализира бактериалната влагалищна флора. Ускорява регенерацията на епителните клетки. Притежава локален съдосвиващ и хемостатичен ефект.

Показания: Ерозии на вагиналната част на collum uteri, fluor vaginalis, вагинити (причинени от *T. vaginalis*, *C. albicans* и др.), condyloma acuminatum; бактериални и трихомонадни инфекции на уретерите и уретрата; цистит; стоматити; орофарингеална кандидоза; след зъбна екстракция; варикозни язви на подбедрицата; изгаряния III степен.

Приложение: (1) При *ерозии на collum uteri* напоен с препарата тампон се поставя върху ерозията за 3 min. Процедурата се извършва 2–3 пъти седмично. (2) За лечение на *вагинити* 10–15 ml от разтвора се разреждат в 1000 ml вода и със спринцовка се правят промивки на влагалището. Вагиналните таблетки се прилагат по 1 вечер. (3) За лечение на *варикозни язви и изгаряния* 10–15 ml от разтвора се разреждат в 1000 ml вода. С получения разреден разтвор се напоява пласт от марли, които се поставят върху засегнатия участък. (4) При *стоматити* върху лигавицата на устната кухина се поставя тампон, напоен с разтвора. (5) За *предизвикване на кръвоспиране* напоеният с разтвора тампон се задържа върху мястото на кръвене 2–3 min.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към поликресулен.

BETADINE® (вж. гл. D08AG – POVIDONE-IODINE)

2. Фитопродукти, представляващи ХД

CYSTAT® (Мирта Медикус) – капсули (оп. бр.). ХД. В 1 капсула има: екстракти от *червена боровинка* 100 mg и бяла бреза 100 mg, стрък от златна пръчица 70 mg, янтарна киселина 100 mg, магнезиев оксид 50 mg, рибофлавин 2.5 mg и пиридоксин 7.5 mg. Допринася за доброто функциониране на отделителната система. На възрастни се препоръчва в доза 1 капсула от 1 до 3 пъти на ден. Противопоказан при малки деца, бременност, кърмене.

FEMINELLA UROFORTE® (CSC) – филмирани таблетки (30 бр.); сироп 120 ml в бутилка оп. 1 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка или в 15 ml сироп 120 mg *стандартизиран екстракт от червена боровинка* (еквивалентни на 36 mg проантоцианиди), 60 mg аскорбинова киселина и 10 mg токоферол. Допринася за поддържане здравословното състояние на уринарния тракт. Притежава известна антиоксидантна активност. Приема се по 1 таблетка (= 15 ml сироп) на ден с малко течност в продължение на 10 до 30 дни.

NEORENAL® (Neopharm) – таблетки 330 mg (оп. 30 бр.), съдържащи стандартизиран *сух екстракт от листата на бяла бреза*. Представлява ХД, чийто активни принципи са биофлавоноиди, тетрациклични тритерпени, танини, калиев нитрат. Използва се като помощно средство при нефролитиаза, цистит, уретрит, пиелонефрит, подагра, холецистит. Приема се по 1 таблетка 3 пъти на ден.

URINAL® (Walmark) – капсули 200 mg (оп. по 30 и 60 бр.). МИ, съдържащо в 1 капсула 200 mg *сух екстракт от плодовете на боровинки* от вида *Vaccinium macrocarpon*. Urinal се използва като помощно средство (в комбинация с АБС) при неусложнени инфекции на пикочния мехур и уретрата в доза 200 mg 5 или 6 пъти на ден. С профилактична цел се назначава по 1–2 капсули на ден.

URINAL AKUT® (Walmark) – таблетки 36 mg (оп. 10 бр.). МИ, съдържащо 36 mg проантоцианидини, изолирани от плодовете на специален вид *червена боровинка* (*Vaccinium macrocarpon*, растяща в САЩ). Проантоцианидините облекчават неприятните симптоми и оказват благотворно влияние върху уринарния тракт. Те намаляват прикрепването на *E. coli* върху мукозата на пикочния мехур и уретрата. При остри състояния с фебрилитет е необходима консултация с лекар. Urinal Akut може да се използва в комбинация с АБС. Той се приема в ДД 2 таблетки (в 1 или 2 приема).

UROCOMFORT® („Екофарм Груп“ АД) – капсули (оп. 60 бр.), съдържащи по 600 mg екстракт от *червена американска боровинка*, 100 mg D-маноза и 100 mg екстракт от коприва. ХД, използвана при уроинфекции – профилактично (самостоятелно) или в комбинация с АБС. Приема се по 1 капсула 2 пъти на ден в продължение на 3 мес.

UROSTAB® (Адифарм) – капсули (оп. 30 бр.), съдържащи по 60 mg *сух екстракт от корени на магданоз*, 60 mg *сух екстракт от листа на бреза*, 10 mg *сух екстракт от цветове на лайка*, 30 mg *сух екстракт от листа на червена боровинка*, 80 mg изсушени бобови шушулки, 20 mg натриев цитрат и 20 mg калиев цитрат. Представлява ХД, допринасяща за поддържане на НБФ. Приема се 1 капсула на ден.

G02 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ГИНЕКОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

G02A Утероактивни средства

G02AB Ergot алкалоиди и техни производни

METHYLERGOMETRINE – INN (АТС код: G02AB01)

● **Methergin®** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки 0,125 mg (оп. 30 бр.); инжекционен разтвор 0,2 mg/1 ml (оп. 100 бр.). ▲ Метилергометринът е полусинтетично производно на ергометрина, в сравнение с който е по-малко токсичен. Той има добра чревна резорбция. Утеротоничният му ефект се проявява 10 min след орално приложение, 7 min след i.m. инжектиране и 40 s след i.v. въвеждане. Бременната матка е по-чувствителна към препарата, който в терапевтични (респ. ниски) дози увеличава силата и/или честотата на нейните контракции. Има също утерохемостатичен ефект.

Показания: Маточни кръвотечения след нормално раждане, *sectio caesarea*, аборт или след други гинекологични операции; менорагии, метрорагии; *atonia uteri*, *subinvolutio uteri*; за намаляване на кръвозагубата в плацентарния период; стимулиране на инволюцията на матката след аборт.

Рискова категория за бременност: Х.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При *subinvolutio uteri*, задръжка на лохии и дисфункционални маточни кръвотечения метилергометрин се предписва орално в доза 10–20 k, респ. 1–2 таблетки 2–3 пъти на ден. Мускулно или бавно венозно той се инжектира в дози не по-големи от 0,2 mg. За предотвратяване на кръвозагубата по време на плацентарния период се прави *метергинова профилактика*, при която продуктът се въвежда много бавно венозно в доза 0,1–0,2 mg. При цезарово сечение след екстракцията на плода метилергометрин се прилага самостоятелно или в комбинация с окситоцин (5–10 UI i.v.).

НЛР при предозиране: Гадене, повръщане, абдоминални болки, световъртеж, главоболие, хипертензия, диспнея, сърцебиене, ретростернална болка. **Противопоказания:** Бременност, I и II период на раждането (поради риск от асфиксия на плода), миомадоза на матката, ювенилни маточни кръвотечения (поради незрелост на миометриума), АХ, епилепсия, еклампсия, ИБС, тежки УБФ и черния дроб.

G02AD Простагландини

CARBOPROST TROMETHAMINE – INN (ATC код: G02AD04)

● **Prostin/15M®** (Pfizer Europe MA EEIG) – инжекционен разтвор 0,25 mg/1 ml в стъклена ампула (оп. 1 бр.).
▲ Carboprost съдържа **PGF_{2α}**. При i.m. инжектиране той има утерокинетичен ефект върху бременна матка, независимо от срока на бременността. В постпарталния период карбопрост действа утерохемостатично и осигурява кръвоспиране в мястото на залавяне на плацентата. Продуктът контрахира също гладката мускулатура на СЧТ (може да предизвика транзиторно повръщане и/или диария) и периферните кръвоносни съдове (в по-високи дози увеличава артериалното налягане). Освен това повишава т.т. и има транзитен бронхоспастичен ефект.

Показания: а) Прекратяване на бременност в периода между 13-ата и 20-ата гестационна седмица; б) преждевременно разкъсване на околоплодните мембрани при използване на инвазивни вътрематочни методи, а също при недостатъчна или липсваща родилна дейност; в) руптура на мембраните при наличие на предлежащ плод и липса на адекватна родилна активност; г) силно постпартално кръвотечение поради маточна атония, резистентна на стандартните лечебни методи (венозна окситоцинова инфузия, масаж на матката).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Годен за употреба е продукт без утайка и промяна на цвета на разтвора. За предизвикване на аборт или раждане началната доза е 250 mcg карбопрост (= 1 ml Prostin) дълбоко мускулно. Използва се еднокубикова спринцовка. При необходимост същата доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 1,5–3,5 h. Ако въпреки това маточните контракции са неадекватни, Prostin/15M може да бъде приложен в доза 500 mcg. Максималната доза на приложения по време на цялото лечение Carboprost tromethamine е 12 mg, а максималната продължителност на лечение по показания е 48 h. За овладяване на тежко рефрактерно на други методи на лечение следродилно кръвотечение началната доза Prostin е 250 mcg i.m. Тази доза води до терапевтичен ефект в 73% от случаите. При необходимост продуктът може да се приложи още няколко пъти през интервали от 15–90 min в общо количество, непревишаващо 2 mg.

Нежелани реакции: Транзиторни (предотвратими чрез премедикация с антиеметични и антидиарични средства) – повдигане, повръщане, диария; повишаване на т.т.; послеродова инфекция и треска (свързана със задържани части от плацентата); ендометрит; кашлица; пристъп от бронхиална астма; диспнея; главоболие; хълцане; миалгия, епигастралгия, болки в областта на матката, гърба, гръдния кош, очите; разстройство на съня; шум в ушите; световъртеж; диплопия; ксеростомия; промяна във вкуса; хипертензия, тахикардия; сърцебиене; раздразнителност; хематемеза; епистаксис; рядко – ruptura uteri, перфорация на задната част на collum uteri, асистолия. **Противопоказания:** Абсолютни – свръхчувствителност към карбопрост, остри възпалителни тазови заболявания, изострен язвен колит; тежки сърдечни, белодробни, бъбречни и чернодробни заболявания; извънболнично приложение на продукта. *Относителни* (изискващи повишено внимание) – сърповидно-клетъчна анемия, жълтеница, ЗД, еклампсия, предшествващи операции на матката (цезарово сечение, енуклеация на миома); артериално налягане $\geq 160/100$ mm Hg; глаукома, епилепсия, комедикация с други утерокинетични лекарства.

DINOPROSTONE – INN (ATC код: G02AD02)

● **Prepidil®** (Pfizer Europe MA EEIG) – *ендоцервикален гел* 3 g, съдържащ 0,5 mg динопростон в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Prostin E₂®** (Pfizer Europe MA EEIG) – вагинални таблетки 3 mg (оп. 4 бр.).
▲ Динопростон съдържа **PGE₂**. При ендоцервикално приложение предизвиква преиндукционно омекване (узряване на маточната шийка) у пациентки с ригидност на collum uteri и забавено разкритие. Приложен системно, има мощен утерокинетичен ефект, съчетан с разширяване на cervix uteri. Той притежава също гастродуоденопротективна активност (подобрява кръвооросването, стимулира секрецията на стомашен и дуоденален мукus, потиска стомашната секреция).

Показания: Вагиналните таблетки от 3 mg се прилагат за индукция на раждане на пациентки с достатъчно узряла маточна шийка.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: *Вагиналният гел* се въвежда ендоцервикално за омекване, изглаждане и разкритие на маточната шийка при пациентки с ригидна шийка в първия етап на раждането преди другите конвенционални методи за индукция. Преди употреба се затопля до стайна температура. Пациентката трябва да е в литотомна позиция и с поставен спекулум за откриване на цервикалния вход, като дълбочината на цервикалния канал се уточнява палпаторно. С помощта на приложения към опаковката катетър цялото съдържание на спринцовката (= 0,5 mg динопростон), се изтласква бавно в цервикалния канал непосредствено под вътрешния цервикален отвор. В края на тази процедура едновременно с изтласкването на гела катетърът се изтегля бавно. Ако след неговото изваждане гелът започне да изтича през външния цервикален отвор, катетърът трябва да се въведе отново в цервикалния канал и манипулацията се повтаря до въвеждането на цялото количество гел. След приложение на гела пациентката лежи по гръб 10–15 min, за да се намали неговото изтичане. Гелът не трябва да се прилага над вътрешния цервикален отвор, защото екстраамниотичното му попадане може да предизвика маточна хиперстимулация. *Вагиналните таблетки* от 3 mg се прилагат за индукция на раждане при пациентки с достатъчно узряла шийка на матката. Преди въвеждане те се потапят във вода или физиологичен разтвор. Отначало се въвежда една таблетка (3 mg) високо в задния свод на влагалището. При отсъствие на родилна активност след 6 до 8 h се поставя втора таблетка. МДД е 6 mg динопростон (= 2 вагинални таблетки). Същата процедура може да се повтори на другия ден. Ако след 48 h раждането все още не е започнало, трябва да се приложи алтернативен индукционен метод. По време на раждане е необходимо постоянно да се мониторира сърдечната честота на плода и маточната активност чрез кардиотокография.

Нежелани реакции: *От страна на плода* – промяна в сърдечния ритъм, дистрес, асфиксия. *От страна на майката* – повишаване на маточния тонус, тетанични маточни съкращения, повдигане, повръщане, диария, главоболие, топли вълни към главата, световъртеж, еритем, треска, повишение на т.т., левкоцитоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към динопростон, комедикация с други утерокинетичи, извънболнично приложение на динопростон. При използване за *индукция на раждането при доносена бременност* продуктът е противопоказан при данни за цезарово сечение и/или големи маточни операции в миналото, висока степен на несъответствие между размерите на таза и главичката на плода, тежки и/или травматични раждания в миналото, анамnestични данни пелвиоперитонит или за ≥ 6 доносени бременности, предшестваш дистрес или аномалии в положението на плода.

MISOPROSTOL – INN (АТС код: G02AD06)

● **Misodel®** (Ferring GmbH) – вагинална лекарстводоставяща система 200 mcg с контролирано освобождаване (оп. по 1 и 5 бр.). ● **MisoOne®** (Exelgyn) – орални таблетки 400 mcg (оп. по 1, 4, 16 и 40 бр.). ● **Торогyne®** (Exelgyn) – орални таблетки 400 mcg (оп. по 1, 4, 16 и 40 бр.). ● **Cytotec®** (BAN). ▲ *Misoprostol* е синтетичен **аналог на PGE₁**, притежаващ утеротонична активност. Той предизвиква контракции на миометриума и релаксира маточната шийка, като улеснява разтварянето на collum uteri и изхвърлянето на ембриона. Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel е с контролирано освобождаване (7 mcg мизопропростол/час) в продължение на 24 h. През това време пациентката трябва да е хоспитализирана и внимателно наблюдавана.

Показания: (1) Пероралните таблетки MisoOne и Торогyne са показани за медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност, съчетано с предшестващо употреба на мифепристон, до 49 дни от аменореята. *Мифепристон и мизопропростол могат да бъдат предписвани от специалист и прилагани само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответната държава.* (2) Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel се използва *вместо оралното приемане на мизопропростол* за предизвикване на раждане при жени с неряла маточна шийка от 36-ата гестационна седмица (в случай, че раждането е показано).

Приложение: (1) Мизопропростол се прилага перорално в доза не по-висока от 400 mcg в интервала от 36-ия до 48-ия час след предшестващо приложение на 600 mg мифепристон. В случай на повръщане в първите 30 min след приема на мизопропростол се препоръчва прием на нова таблетка от 400 mcg. (2) Максималната препоръчителна доза Misodel е 200 mcg (= 1 вагинална лекарстводоставяща система). Ако Misodel е изпаднал, той не трябва да се заменя с нова доза. Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel трябва да се отстрани в началото на активното раждане, ако маточните контракции са удължени или прекомерни, при данни за излагане на плода на риск или ако са минали 24 h от поставянето му. В случай на последващо прилагане на окситоцин е нужно да се изчака поне 30 min след премахване на Misodel. *Безопасността от използването на мизопропростол при бременни под 18 г. не е изяснена!*

Противопоказания: Сръхчувствителност към мизопропростол, непотвърдена ехографски или с биотестове бременност, съмнение за ектопична бременност, бременност на повече от 49 дни от аменореята, противопоказания за приложение на мифепристон.

G02A Хормонални контрацептиви за системно приложение

G02AC Прогестогени (прогестини)

MIRENA® (АТС код: G03AC03) (Bayer Oy) – *вътрематочна контрацептивна система, освобождаваща levonorgestrel с начална скорост на отделяне 20 mcg/24 h. Общото количество levonorgestrel в системата е 52 mg (оп. 1 бр.).* ▲ Представлява синтетичен гестаген, производно на 19-нортестостерона. Проявява *по-силен гестагенен ефект от прогестерона*. Потиска обусловената от естрогени промяна в цервикалната слуз и затруднява движението на сперматозоидите.

Показания: За получаване на продължителна хормонална контрацепция.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Mirena се поставя от лекар-гинеколог. Първоначалната скорост, с която спиралата освобождава левоноргестрел в кухината на матката, е 20 mcg/24 h, а средната скорост е 14 mcg/24 h в продължение на 5 г. Контрацептивният ефект на Mirena продължава 5 г. След отстраняване на спиралата детеродната способност на жените се възстановява след около 6 мес.

Нежелани реакции: Главоболие, акне, повдигане, набъбване на млечните жлези, аменорея, олигоменорея, дисменорея, много рядко – извънматочна бременност..

G02B Контрацептиви за локално приложение

G02BA Вътрематочни контрацептивни системи

JAYDESS® (АТС код: G02BA03) (Bayer Pharma AG) – *вътрематочна лекарстводоставяща система, съдържаща 13.5 mg левоноргестрел*. Осигурява контрацепция в продължение на 3 г. Продуктът се поставя в маточната кухина в първите седем дни от началото на менструацията. Процедурата се извършва от гинеколог с опит, преминал съответно обучение. В пuerпериума процедурата се отлага до настъпване на пълна маточна инволюция, но не по-рано от 6 седмици след раждането. В случай на трудно поставяне, нетипично силни болки или кървене по време на поставянето или след това, трябва да се направи физикален преглед и ехография за изключване на перфорация.

G02BB Интравагинални контрацептиви

1. Интравагинални хормонални контрацептивни системи

NUVARING® (АТС код: G02BB01) (N.V. Organon) – вагинална лекарстводоставяща система, представляваща **пръстен** с външен диаметър 54 mm и напречен диаметър 4 mm, в сашета (оп. по 1 и 3 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C в продължение на 36 мес. Продуктът се поставя не по-късно от 4 мес. от датата на отпускане (но при всички случаи преди изтичане срока на годност). ▼ NuvaRing съдържа 11.7 mg етоногестрел и 2.7 mg етинилестрадиол. Всеки пръстен освобождава в продължение на 21 дни средно по 120 mcg/24 h етоногестрел и 15 mcg/24 h етинилестрадиол, които се абсорбират *per vaginam*.

Приложение: Пръстенът се поставя в първия ден от естествения цикъл след като жената бъде обучена от лекаря (тя обикновено трябва да е в изправено положение, с вдигнат карак, в клекнало или легнало положение). Ако пръстенът бъде поставен в интервала между 2-ия и 5-ия ден от началото на цикъла, в първите 7 дни следва да се използва бариерен контрацептивен метод. Точното вагинално позициониране на NuvaRing не оказва ефект върху неговото контрацептивно действие. След като е поставен, NuvaRing остава 3 седмици във влагалището. Жената трябва редовно да проверява наличието на пръстена. След 3-седмично приложение пръстенът NuvaRing трябва да се извади в същия ден и час от седмицата, в който е бил поставен. Следва интервал от 1 седмица без пръстен, след което във влагалището се поставя нов пръстен, който остава там в продължение на нови 21 дни. Използваният пръстен се поставя в оригиналното саше и се изхвърля (като се пази далеч от достъп до деца или домашни любимци). Менструалното кръвотечение започва 2 до 3 дни след изваждането на пръстена и е възможно да не е приключи напълно преди поставяне на следващия пръстен. Ако NuvaRing случайно изпадне извън влагалището, той може да се изплакне със студена до хладка (но не гореща) вода и незабавно да бъде поставен отново. Ако пръстенът е изпаднал за по-малко от 180 min, неговата контрацептивна активност не е намалена.

Противопоказания: Анамнеза за панкреатит, тежко чернодробно заболяване (вкл. тумори), белодробна емболия, артериална или венозна тромбоза; влагалищно кървене с неустановена причина; хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела; дефицит на антитромбин III, протеин С или протеин S; свръхчувствителност към съставките.

2. Спермицидни интравагинални прекоитални контрацептиви

BENZALKONIUM CHLORIDE – INN (АТС кодове: D08AJ01 и G02BB00)

● **Pharmatex®** (Laboratoire Innotech International) – вагинални капсули 18,9 mg (оп. 6 бр.); песари 18,9 mg (оп. 10 бр.); вагинални таблетки 20 mg (оп. 12 бр.); вагинален крем 1,2% 72 g (оп. 1 бр. плюс дозирач апликатор). ▲ Бензалкониевият хлорид е кватернерен амониев антисептик от групата на ПАВ. Той разрушава мембраната на сперматозоидите и нарушава тяхната оплодотелна способност. *In vitro* повлиява *N. gonorrhoeae*, хламидии, *T. vaginalis*, *S. aureus*, *H. simplex* – тип 2. Употребата на Pharmatex по време на бременност е безопасна. Не преминава в системното кръвообращение и кърмата.

Приложение: Бензалкониевият хлорид не се резорбира. Прилага се *per vaginam*. Вагиналните песари се поставят не по-късно от 5 min преди половия акт и спермицидният им ефект се проявява бързо продължава около 4 h. Вагиналните таблетки и капсули се поставят дълбоко във влагалището 10 min преди акта. Ефектът им продължава 3 h. Вагиналният крем се прилага с помощта на апликатор-дозатор непосредствено преди акта. Спермицидният му ефект се проявява веднага и продължава 10 h. **Нежелани реакции:** Рядко – локални алергични явления.

NONOXINOL – INN (АТС код: G02BB02)

● **Patentex oval® N** (Merz Pharma GmbH & Co.KGaA) – песари 5 mg (оп. по 6 и 12 бр.). ▲ Представлява ПАВ. Намалява повърхностното напрежение на липидните мембрани на сперматозоидите и потиска тяхната подвижност. Контрацептивната сигурност на ноноксинол може да се повиши чрез използване на мъжки презерватив. Ноноксинол не повлиява вагиналия и цервикален епител, а също и вагиналната микрофлора. Той предизвиква фрагментация, намаляване на подвижността и смърт на сперматозоидите.

Показания: Предпазване от нежелана бременност.

Приложение: Препаратът се поставя дълбоко във влагалището от 10 до 15 min преди полов контакт. Неговият контрацептивен ефект продължава около 2 h. При използване на ноноксинолови препарати трябва да се спазват следните основни правила: ① След въвеждане на ноноксинол се изчакава 10 min. Ако половият акт не се състои в продължение на следващите 2 h, лекарственият продукт се прилага повторно и се изчакава 10 min. ② При повторен сексуален контакт препаратът се прилага отново всеки следващ път. ③ Вагинални промивки или обмивания са възможни най-рано 6 h след последното приложение на препарата.

Нежелани реакции: Зачервяване, сърбеж или парене във влагалището с краткотраен характер. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или някоя от съставките му.

G02C Други гинекологични лекарства

G02CA Бета-2-адреномиметици, токолитици

FENOTEROL – INN (ATC код: G02CA03)

● **Partusisten*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – концентриран разтвор за инфузия в ампули 0,5 mg/10 ml (оп. 5 бр.); таблетки 5 mg (оп. 100 бр.). ▲ Фенотерол е селективен агонист на β_2 -адренорецепторите с токолитичен и бронходилатиращ ефект.

Показания: Потискане на преждевременно раждане в интервала между 20-ата и 37-ата гестационна седмица, респ. докато белият дроб на плода достигне функционална зрялост; предизвикване на маточна релаксация в случаите на екстернална версия на плода от задно до главично предлежание; бронхиална астма.

Приложение: За предизвикване на *токолиза* отначало се инфузира i.v. капково в доза от 0,5 до 3 mcg/min. Инфузионният разтвор се получава *ex tempore* като 1 mg фенотерол се разрежда до 25 ml с 5% глюкоза или левулоза. Полученият разтвор се перфузира с инфузионна помпа. В 10 κ (= 0,5 ml) от инфузионния разтвор има 20 mcg фенотерол. За разреждане на фенотерола не трябва да се използва физиологичен разтвор поради съдържанието на натрий. Ако не се използва инфузионна помпа, препаратът се въвежда венозно капково, но в този случай 0,5 mg фенотерол (= 1 ампула) се разрежда с 250 ml 5 % глюкоза или левулоза. В така приготвения разтвор 20 κ (= 1 ml) съдържа 2 mcg субстанция. Поносимостта към фенотерол е по-голяма, ако в началото на лечението той се влива в по-ниски дози, които постепенно нарастват до достигане на оптималната доза. При получаване на задоволителен ефект инфузията се прекратява и се преминава към орална терапия – 5 mg през 3–6 h. Първата таблетка трябва да се приеме 15–30 min преди края на венозната инфузия.

Нежелани реакции: Фин тремор на пръстите, безпокойство, палпитации, тахикардия от страна на майката, понижаване на диастоличното артериално налягане, главоболие, гадене, повръщане, преходно намаляване на диурезата и отоци; хипергликемия, тахикардия, ангинозни болки, камерна екстрасистолия, увеличение на плазмените нива на трансаминазите, потискане на чревната перисталтика; ацидоза у плода. При орално лечение с фенотерол в продължение на повече от 2 мес. в ДД 30 mg, или повече от 1 инфузия седмично, може да се забави развитието на феталния бял дроб. Затова е необходимо регулярно мониториране на развитието на белия дроб на плода. Мониториране е нужно при комедикация на фенотерол с ГКС (поради риск от развитие на белодробен оток у майката) и отоци. **Противопоказания:** Тиреотоксикоза, тежко чернодробно или бъбречно заболяване, амниотична инфекция, некомпенсиран ЗД, руптура или предлежание на плацентата, хипокалиемия, ехографски данни за тежки фетални малформации; тахиаритмии, миокардит, дефект на митралната клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, синдром на WPW, компресия на долната празна вена, пресен миокарден инфаркт; комедикация с верапамил, адреномиметици, неселективни бета-блокери, инхибитори на простагландиновия биосинтез или с лекарства, съдържащи калций, витамин D или дихидротахистерол, повишена чувствителност към фенотерол.

HEXOPRENALINE SULFATE – INN (ATC код: G02CA00)

● **Gynipral®** (Nycomed Austria GmbH) – инжекционен разтвор с концентрация 0,01 mg/2 ml и 0,025 mg/5 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); таблетки по 0,5 mg (оп. по 20 бр.). ▲ Хексопrenalин е β -адреномиметик с бронходилатиращ, токолитичен, съдоразширяващ и хипергликемичен ефект. Съотношението на β_1 - към β_2 -адреномиметичната активност на препарата е 1:5. След р.о. приемане ефектите му достигат максимум след 1–2 h и продължават около 4 h.

Показания: Предизвикване на токолиза.

Приложение: За поддържане на продължителен *токолитичен ефект* препаратът се инфузира венозно с перфузионна помпа с капацитет 50 ml. По време на утерорелаксиращата терапия общият обем приети течности (парентерално и орално) не трябва да превишава 1500 ml/24 h. Контролират се пулсът и артериалното налягане на майката, а при болни от ЗД и кръвната захар, като при необходимост дозите на инсулина се повишават. Следи се също съдържанието на фетуса. Токолитичната терапия започва с *венозно инжектиране* в продължение на 5–10 min на 10 mcg хексопrenalин, предварително разреден с 10–20 ml физиологичен разтвор. За поддържане на ефекта се продължава с *венозна инфузия*, като 150 mcg субстанция се разреждат в 50 ml физиологичен разтвор. За получаване на *остра или масирана токолиза* препаратът се инфузира със скорост 0,3 mcg/min (= 6 ml/h). Ако липсва перфузионна помпа, той се въвежда венозно капково, като 0,1 mg субстанция се разрежда с 500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Полученият разтвор се въвежда със скорост 30 κ/min (= 0,3 mcg/min). МДД хексопrenalин, приложена чрез венозна инфузия за получаване на масирана токолиза, е 0,43 mg. За получаване на *продължителна токолиза* след началното бавно венозно въвеждане на 10 mcg хексопrenalин се продължава с венозна инфузия със скорост 0,075 mcg/min и продължителност от 6 до 12 h. След потискане на маточните контракции инфузията продължава с постепенно намаляващи дози до настъпване на пълна липса на контракции в продължение на 48 h. МДД хексопrenalин, прилагана чрез венозна инфузия за получаване на продължителна токолиза, е 0,11 mg. *Оралната терапия* с препарата започва 2 до 3 h преди прекъсване на венозната инфузия. Началната орална доза хексопrenalин е 0,5 mg/3 h, а ПД е 0,5 mg през 4–6 h. МДД хексопrenalин орално е 4 mg. Оралната терапия продължава до 14 дни.

Взаимодействия: Бета-блокерите частично или напълно премахват хексопrenalиновата токолиза, а фосфодиестеразните инхибитори кофеин, теобромин и аминофилин го усилват. Хексопrenalин намалява хипергликемичния ефект на ГКС.

Нежелани реакции: Главоболие, тремор, изпотяване, световъртеж; повръщане; палпитации, тахикардия, понижаване на диастоличното артериално налягане, камерни екстрасистолите, ангинозни болки; хипергликемия (предимно при бременни жени със ЗД); намаляване на диурезата в началото на лечението и отоци; транзиторно понижаване на серумния калций и трансаминазите; потискане на чревната перисталтика с развитие на атония в единични случаи. При *предозиране* на хексопrenalин като антидот може да се използва неселективен бета-блокери.

Противопоказания: Глаукома, тахиаритмии, миокардит, дефекти на митралната клапа, идиопатична хипертрофична аортна стеноза, тиреотоксикоза, тежки чернодробни и/или бъбречни увреждания, ablatio placentae, вътрематочна

инфекция; свръхчувствителност към хексопrenalин или някое от помощните вещества на препарата (натриев дисулфит и EDTA при ампулите или магнезиев стеарат, глицерин и лактулоза при таблетките).

G02CB Пролактинови инхибитори

AGNI CASTI FRUCTUS (вж. гл. G02CX)

BROMOCRIPTINE – INN (АТС кодове: G02CB01 и N04BC01)

●**Bromocriptine Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 2.5 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ●**Medocriptine Medochemie®** (Medochemie Ltd) – таблетки 2.5 mg (оп. 30 бр.). Съдържа Bromocriptini mesylas. ▼ Бромокриптин е *полусинтетичен ерготаминов дериват* с 90% чревна резорбция и СПП 90–96%. Той има $t_{1/2\alpha}$ от 6 до 8 h и $t_{1/2\beta}$ 50 h. По-голямата част от приложената доза претърпява чернодробен метаболизъм. С урината в непроменен вид се екскретира 2–6%. ▲ Бромокриптин е агонист главно на D₂-допаминергичните рецептори, но стимулира също 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-рецепторите. Той инхибира пролактиновата секреция и потиска лактацията. Облекчава симптомите на паркинсонова болест чрез пряко стимулиране на D₂-рецепторите в corpus striatum.

Показания: Хиперпролактинемия (водеща до развитие на хипогонадизъм у двата пола и предизвикваща в 10% от случаите вторична аменорея); галакторея (със или без аменорея) – след раждане, идиопатична, туморна, предизвикана от антипсихотици или хормонални контрацептиви; намалено либидо и импотентност у двата пола; за предотвратяване или потискане на лактацията в пуерпериума; за лечение на паркинсонизъм при резистентност или повишена чувствителност към леводопа; акромегалия (бромокриптинът понижава повишеното плазмено ниво на соматотропин).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Бромокриптин се приема *орално преди хранене*. (1) При аменорея и галакторея, обусловени от хиперпролактинемия, той се назначава по 1.5–2.5 mg 2 до 3 пъти на ден. (2) За *потискане на лактацията* се приема в продължение на 14 дни по 2.5 mg сутрин и вечер. Ако 2–3 дни след спиране на препарата се появи слаба секреция, лечението трябва да продължи още 7 дни. (3) При *сексуални нарушения в двата пола, протичащи с хиперпролактинемия*, бромокриптин се прилага от 2.5 до 7.5 mg/12 h. Лактотрофните хипофизни аденоми в тези случаи намаляват размерите си. Фертилитетът и менструалните цикли се възстановяват след 2 до 6-месечно лечение. (4) При *предменструални оплаквания* препаратът се назначава по 1.25 mg/24 h, като се започва от 14-ия ден на цикъла. ДД се увеличава през няколко дни и до започване на менструацията достига 5 mg. (5) При *акромегалия* се започва с 2.5 mg/24 h бромокриптин и постепенно за период от 7 до 14 дни ДД достига 10 до 20 mg. Тя се разделя на 4 приема. (6) При *паркинсонова болест* лечението започва с 1.25 mg бромокриптин 2 пъти на ден. ДД се повишава постепенно с 2.5 mg през интервали от 14 до 28 дни до оптималната ДД, която се движи в границите на 10 до 30 mg. Тази ДД се разделя на три орални приема. При лечение с бромокриптин се подобрява фертилността и е възможно забременяване. За предпазване от бременност в този случай трябва да се използват механични контрацептиви. Ако бременност се развие и тя е желана, лечението с бромокриптин незабавно трябва да бъде спряно. При хипофизарен аденом следва да се избягва забременяване. Жени, които се лекуват с бромокриптин, трябва най-малко веднъж на 6 месеца да бъдат контролирани от гинеколог.

Нежелани реакции: Обриви, сърбеж, фоточувствителност; отпадналост, главоболие, безсъние, сомнолентност, световъртеж, невроза, дискинезии, дезориентация, халюцинации; ортостатична хипотония; ксеростомия, стоматит, анорексия, гадене и повръщане, епигастралгия, улцерации, кръвоизливи, запек/диария, метеоризъм, нарушения в чернодробните функции, жълтеница, хепатит; хематурия, протеинурия, интерстициален нефрит, хиперкалиемия, папиларна некроза, нефротичен синдром, БН; много рядко – апластична анемия, понижение на хемоглобина и хематокрита, левкопения, еозинофилия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бромокриптин, тежки форми на ИБС и/или периферни съдови заболявания, бременност.

CABERGOLINE – INN (АТС кодове: G02CB03 и N04BC06)

●**Cabaser®** (Pfizer Enterprises SARL) – таблетки по 1 и 2 mg в стъклен флакон (оп. по 20 бр.). ●**Dostinex®** (Pfizer Enterprises SARL) – таблетки 0.5 mg (оп. по 2 и 8 бр.). ▼ Има добро тъканно разпределение особено в аденохипофизата, t_{max} 2–3 h, СПП 40–42% и $t_{1/2}$ 63–69 h. Метаболизира се в черния дроб. ▲ Каберголин е агонист на D₂-рецепторите в аденохипофизата с мощен и продължителен инхибиращ ефект върху пролактиновата секреция.

Показания: Хиперпролактинемия (идиопатична или дължаща се на аденохипофизарен аденом); като допълнително лечение на паркинсоновата болест.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Лечението започва с 0.25 mg/2 пъти в седмицата. В зависимост от серумните нива на пролактина дозата постепенно (през интервали от 4 седмици) може да се увеличи максимално до 1 mg/2 пъти седмично. След като се нормализират плазмените пролактинови нива, лечението с каберголин продължава с ПД в продължение на 6 мес. След това може да се спре приемането на препарата. Ако пролактиновите нива се повишат, се започва нов лечебен курс. В клинични условия карбегалин е прилаган до 24 мес. Препоръчителната терапевтична доза за пациенти със симптоми на болест на Паркинсон е 2 или 3 mg/kg. При УЧФ се използват по-ниски дози.

Взимодействия: При комедикация с АХЛ се засилва ефектът им. Допаминовите антагонисти (фенотиазини, бутирофенони, тиксантени, метоклопрамид) намаляват терапевтичната ефективност на каберголин.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, гадене, астения, отпадналост, грипоподобни симптоми, периорбитален оток, периферни отоци, хипотензия, палпитации, световъртеж, депресия, сънливост, възбуда, намаляване на вниманието, нервност, акне, сърбеж, болки в гръдните жлези, дисменорея, запек, коремни болки, диспепсия,

ксеростомия, повръщане, диария, флатуленция, миалгия, артрагия, парестезии, нарушено зрение, ринит. **Противопоказания:** Неконтролирана АХ, свръхчувствителност към производни на Ergot алкалоидите; комедикация с допаминови антагонисти. Каберголинът не трябва да се използва за потискане на физиологичната лактация при жени, които кърмят, както и при пациенти с УЧФ. Каберголинът не трябва да се прилага на бременни жени с АХ. При двата пола пролактиновите плазмени нива трябва да се контролират ежемесечно, докато се нормализират.

QUINAGOLIDE – INN (ATC код: G02CB04)

●**Norprolac®** (Ferring GmbH) – таблетки 75 mcg (оп. 30 бр.); титриращи таблетки за начално лечение по 25 и 50 mcg (оп. по 3 бр.).

Показания: Хиперпролактинемия.

Приложение: За да се намалят НЛР (хипотензия, гадене, повръщане), терапията започва с 25 mcg кинаголайд дневно през първите 3 дни, последвани от 50 mcg през следващите 3 дни. ДД се приема вечер по време на хранене. При добра поносимост на 7-ия ден се преминава на ДД 75 mcg. Обикновено ПД варира от 75 до 150 mcg на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, тежко УЧФ или УБФ.

G02CC Противовъзпалителни лекарства

BENZYDAMINE – INN (ATC код: G02CC03)

●**Rosalgin®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – гранули 9.4 g, съдържащи по 500 mg бензидамин в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). ●**Rosalgin Easy®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – вагинален разтвор 10% 140 ml в бутилки (оп. 5 бр.).

Показания: Вулвовагинит и цервиковагинит, вкл. след химио- и лъчетерапия.

Приложение: Гранулите от 1 саше се разтварят в 500 ml вода, с която се правят вагинални промивки 1 до 2 пъти на ден. Вместо гранулите за промивки може да се използва готовия разтвор (по 140 ml 1 до 2 пъти на ден). Лечението продължава 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

G02CX Други гинекологични продукти

AGNI CASTI FRUCTUS – INN (ATC код: G02CX03)

●**Cyclodynon®** (Bionorica SE) – филм-таблетки 4 mg (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ●**Femicur N®** (Scharper & Brümmer; Севекс Фарма ООД) – капсули 4 mg (оп. 60 бр.). ●**Prefemin®** (Ewopharma Spol. S.r.o.) – филмирани таблетки 40 mg (оп. по 30 и 90 бр.). Водно-етаноловите екстракти от плодовете на *Vitex Agnus castus* (аврамово дърво) имат *централен D₂-агонистичен ефект* и задържат осовобождаването на пролактин. Фитопродуктите повлияват благоприятно *предменструален синдром* (болки и напрежение в гърдите, главоболие, метеоризъм, отоци повишаване на т.м., раздразнителност, тревожност, нарушена концентрация на вниманието, променливо настроение), проявяващи се 7 до 10 дни преди менструация при 35–40% от жените в репродуктивна възраст. Предписват се по 1 таблетка или 1 капсула на ден. Лечението продължава поне 3 мес.

ATOSIBAN – INN (ATC код: G02CX01)

●**Tractocile®** (Ferring AB) – концентрат 7,5 mg/ml за приготвяне на инфузионен разтвор в безцветни стъклени флакони по 0.9 и 5 ml (оп. по 5 бр.). Съхранява се в хладилник при температура 2–8 °C. Приготвеният за i.v. инфузия разтвор е годен в продължение на 24 h. ▼ При жени с преждевременно раждане, на които i.v. се инфузира atosiban в доза 300 mcg/min равновесни плазмени концентрации се измерват 60 min след началото на инфузията. Atosiban има t_{1/2β} 1,7 h, Vd 18,3 l и СПП 46–48%. Той преминава диаплацентарно и концентрацията му във феталната кръв достига 0,12 от тази в майчината кръв. Един от метаболитите му се открива в малки количества в урината и млякото. ▲ Atosiban е синтетичен пептиден дериват на окситоцина и негов конкурентен антагонист. Той блокира окситоциновите рецептори в миометрия, намалява честотата и тонуса на маточните контракции; предизвиква токолиза. Atosiban се свързва също и с рецепторите на вазопресина, като инхибира неговите ефекти, без да повлиява съществено ССС, което е предимство в сравнение със селективните β₂-адреномиметици.

Показания: За забавяне на предстоящо преждевременно раждане при редовни маточни контракции с продължителност най-малко 30 s и честотата ≥4/30 min; разширение на маточната шийка от 1 до 3 cm (0–3 cm за първескини) и скъсяване ≥50%; възраст на бременната ≥18 г.; период на бременността от 24-ата до 33-ата пълни седмици; нормална сърдечна честота на плода.

Приложение: Отначало atosiban се влива струйно i.v., а след това – под форма на продължителна i.v. инфузия. Токолизата с него може да продължи ≤ 48 h. Преди употреба стъклени флакони трябва да се огледат за наличие на частици и потъмняване. От *изходния концентрат* – 7,5 mg/ml във флаконите, се приготвя разтвор за i.v. инфузия, който се разрежда с един от следните разтвори: 0,9% натриев хлорид, разтвор на Рингер лактат или 5% глюкоза. Това се извършва, като се използва инфузионен сак. При инфузионен сак с обем 100 ml, напълнен с един от посочените по-горе разтвори, процедурата е следната: изтеглят се и се изхвърлят 10 ml от разтвора; те се заместват с 10 ml концентрат atosiban, който се аспирира от два флакона Tractocile по 37,5 mg/5 ml. По този начин в инфузионния сак се въвежда 75 mg субстанция в общ обем 100 ml, респ. получава се разреден инфузионен разтвор с концентрация 750 mcg/ml. Инфузията се извършва с помощта на *инфузионна помпа*. В зависимост от продължителността на инфузия може да се наложи проготвянето на няколко сака с инфузионен разтвор със същата концентрация. Atosiban се прилага в три последователни етапа. I *етап*: Отначало се вливат i.v. за >1 min 0,9 ml от концентрата (чиято концентрация е 7,5 mg/ml), което отговаря

на 6,75 mg Tractocile; *II етап*: веднага след това започва *тричасова натоварваща i.v. инфузия* с доза 300 mcg/min (респ. 24 ml/h от разреждения инфузионен разтвор на atosiban с концентрация 750 mcg/ml, което отговаря на 18 mg/h); *III етап*: непосредствено след завършване на II етап *i.v. инфузия* продължава до 45 h с доза 100 mcg/min (респ. 8 ml/h от разреждения инфузионен разтвор на atosiban с концентрация 750 mcg/ml, което отговаря на 6 mg/h).

Нежелани реакции: С честота >10% – гадене. С честота 1–10% – главоболие, световъртеж, топли вълни, повръщане, тахикардия, хипотензия, хипергликемия; локална реакция в областта на инжектиране. С честота 0,1–1% – фебрилитет, безсъние, кожен обрив, сърбеж. С честота <0,1% – маточен кръвоизлив или атония, алергични прояви. Не са наблюдавани специфични НЛР на atosiban от страна на новороденото.

Противопоказания: Срок на бременността под 24-ата или над 33-ата пълни гестационни седмици; преждевременно пукване на околоплодния мехур >30 седмици от началото на бременността; забавен вътрематочен растеж и нарушена сърдечна честота на плода; маточен кръвоизлив преди раждането, изискващ незабавно раждане; екламсия и тежка преекламсия, налагащи раждане; интраутеринна фетална смърт; съмнение за вътрематочна инфекция; предлежаща плацента; отлепване на плацентата; други състояния или заболявания на майката или плода, при които продължаването на бременността е рисковано; установена свръхчувствителност към atosiban или някое от помощните вещества на лекарствения продукт. Няма клиничен опит с използване на препарата при пациентки с УЧФ и УБФ.

CIMICIFUGAE RHIZOMA – INN (ATC код: G02CX04)

●**Cefakliman*** (Cefak KG) – капсули 5 mg, съдържащи сух екстракт от *Radix Cimifugae* (оп. по 5 и 10 бр.); перорални капки по 50 и 100 ml в бутилки с капкомер (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат 24 к. ●**Klimadynon®** (Bionorica SE) – филм-таблетки 2,8 mg (оп. по 60 и 90 бр.). ●**Remifemin®** (Schaper & Brummer) – таблетки (оп. по 60, 100 и 200 бр.). ▲ Етанолният екстракт от коренище на *Cimicifuga racemosa* действа естрогеноподобно по неизяснен все още механизъм. В сравнение с естрогенните препарати не повлиява хормоналните плазмени нива и не предизвиква естрогеноподобни НЛР. Вероятно действа като селективен модулатор на естрогенните рецептори (SERM), подобно на препарата Raloxifene.

Показания: За облекчаване на оплаквания по време на менопауза като горещи вълни, потене, нарушения на съня, нервност, депресивни състояния.

Приложение: (1) Cefakliman се предписва в доза 1–2 капсули или 30 до 40 к 2 пъти на ден. (2) Klimadynon се назначава по 1 таблетка два пъти на ден. Таблетките се поглъщат с малко течност, без да се дъвчат. Облекчение се забелязва след около 14 дни. (3) ДД доза Remifemin е 2 таблетки. Терапевтичният ефект на препарата се проявява още в първите 4 до 8 седмици от началото на приемането му.

Нежелани реакции: Много рядко – стомашен дискомфорт. **Противопоказания:** пациентки с естроген-зависими тумори (поради липсата на данни) и при свръхчувствителност към активното и помощните вещества.

FEMINORM DUO® (Борола ООД) – капсули (оп. 30 бр.). Всяка капсула съдържа богати на фитоестрогени стандартизирани екстракти от *Trifolium pratense* – 250 mg и *Cimifuga* – 30 mg. ХД, подходяща за облекчаване на предменструални и леки менопаузални оплаквания. Препоръчва се в ДД 2 капсули продължително време.

INTIMO HELP® (Natur produkt) – вагинални таблетки, анонсирани като медицинско изделие, съдържащи по 50 mg инулин, 40 mg аскорбинова киселина, 10 mg токоферол и 5 mg натриев хиалурилат (оп. 14 бр.). Помощно средство по време и след употреба на орални АБС при менопауза; жени, посещаващи плавни басейни, сауна, солариум. Прилага се дълбоко вагинално в доза 1 таблетка 1 път на ден вечер преди лягане в продължение на 7 до 10 дни.

SOLCOGYN® (ATC код: G02CX00) (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – вагинален разтвор 0,5 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат: Nitric acid 70% – 537,0 mg, Acetic acid, glacial – 20,4 mg, Oxalic acid dehydrate – 58,6 mg и Zinc nitrate hexahydrate – 6 mg.

Показания: Доброкачествени лезии на влагалищната част на collum uteri като: ектопия, зони на трансформация, ovula Nabothi (след инцизия), полипи на маточната шийка, постоперативни грануломи след хистеректомия.

Приложение. Solcogyn се прилага двукратно през интервал от 1–2 min върху повърхността на маточната шийка с помощта на напоен тампон само от акушер-гинеколог. При дълбока ектопия с ерозии, в които Solcogyn не може да проникне достатъчно добре след първо третиране, се препоръчва преглед и повторно дукратно третиране след 4 до 6 дни. Обикновено пациентката се преглежда повторно 4 седмици след лечението. Ако до този момент лезията не е напълно зараснала, се прави втора двукратна апликация на Solcogyn, последван от контролен преглед 4 седмици по-късно.

Противопоказания: Малигенни изменения на влагалищната част на collum uteri и клетъчна дисплазия. Solcogyn не трябва да се прилага върху външните гениталии и влагалищната лигавица, както и върху възпалени участъци. При проява на болка приложението му се прекратява. Невнимателното третиране със Solcogyn (вкл. използване на големи количества) може да увреди лигавицата и подлежащите тъкани. Solcogyn е разтвор с киселинен характер. Трябва да се избягва контактът му с дрехите, кожата и особено с очите. При случайно попадане в очите следва незабавно да се изплакне с много вода или със слаб алкален разтвор на натриев бикарбонат.

G03 ПОЛОВИ ХОРМОНИ И ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ПОЛОВАТА СИСТЕМА

G03A Хормонални контрацептиви за системно приложение

☞ **Фармакодинамика.** Най-често хормоналните контрацептиви са комбинирани и съдържат *ниски дози естрогени и прогестини*. По този начин се поддържат относително високи плазмени нива на женски полови хормони, което по механизма на отрицателната обратна връзка води до потискане продукцията на съответните хипоталамични и аденохипофизни гонадотропни хормони, а чрез това – и на овулацията (*ановулаторен ефект*). Прогестините освен това повлияват слузната секреция в шийката на матката (която пречи на проникването на сперматозоидите), потискат тубарната моторика и намаляват нидационната способност на ендометриума. Използваните сега хормонални контрацептиви са предназначени за жени. Правилният им избор зависи до голяма степен от хормоналния тип (естрогенен, гестагенен и др.) на жената. *Най-често се използват:*

а)	Контрацептиви, съдържащи естрогени и прогестини във фиксирано отношение (<i>наричани доскоро монофазни</i>) на дозите през целия 21-дневен период, покриващ пролиферационната и секреторната фаза на менструалния цикъл. От естрогените най-често се използва етинилестрадиол, а от прогестините – гестоден, дезогестрел, дроспиренон, левоноргестрел, линестрол, норгестимат и норетистерон (табл. 8.1).
б)	Секвенциални контрацептиви , наричани доскоро трифазни, представляват комбинации от естрогени и прогестини, чийто ДД са фиксирани в три последователни степени (табл. 8.2). През първите седем дни естрогените са в ниска дозировка, от 8-ия до 14-ия ден те са в по-висока дозировка и от 15-ия до 21-ия ден са в същата ниска дозировка, както през първите 7 дни. Прогестините са фиксирани в три градиращи дозировки: ниска (първите 7 дни), средна (8 до 14-ия ден) и висока (15 до 21-ия ден). Това създава много по-добри възможности за адаптация към физиологично протичане на цикъла, увеличава поносимостта и намалява НЛР. <i>Обикновено трифазните хормонални контрацептиви не повлияват съществено липидния статус, глюкозния толеранс и артериалното налягане.</i>

☞ **Показания:** За предизвикване на контрацепция при жени във фертилна възраст (от 18 до 45 г.), отсрочване на менструационно кръвотечение при социални индикации (у спортистки и др.), регулиране на менструалния цикъл, намаляване на ексцесивна кръвозагуба при менорагия и на болката при дисменорея, за лечение на ендометриоза и др.

☞ **Рискови категории:** PRC X и LRC L3.

☞ **Приложение:** За *предотвратяване на забременяване* хормоналните орални контрацептиви се предписват ежедневно по 1 таблетка от 1-ия до 21-ия ден на менструалния цикъл (за първи ден на цикъла се приема първият ден на менструалното кръвотечение). След пауза от седем дни триседмичният курс се повтаря. Препоръчва се приемането на препарата да става по едно и също време, обикновено вечер. Оптималните интервали между два последователни приема са от 22 до 26 h. Потискането на овулацията не може да бъде сигурно, ако интервалът между два приема е >36 h. На жени, приемащи хормонален контрацептив, се препоръчва ежегоден цитологичен вагинален контрол. Нужен е също периодичен контрол на артериалното налягане. Повишено внимание е необходимо при мигрена, тетания, епилепсия, депресия, ЗД, *obesitas*, АХ с гранични стойности, варици, ендометриоза, мастопатия, отосклероза, пациентки >40 г. На пациентки с хормонални и/или обменни нарушения се прави предварително основно клинично изследване.

☞ **Взаимодействия:** Антиконтрацептивният ефект на тези средства може да се дискредитира от продукти, индуциращи чернодробните цитохром Р450-зависими монооксигенази (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин) и някои антибиотици (напр. аминопеницилини, които променят чревната флора и по този начин намаляват ентерохепаталната рециркулация на естрогени).

☞ **Нежелани реакции:** Главоболие, повдигане, болки в гърдните жлези (синдром на бременност), маточни кръвотечения, увеличаване на т. м., нарушения в либидото и глюкозния толеранс, засилено окосмяване, увеличаване на пигментацията на кожата, хлоазма, депресия, гърчове, холестатична жълтеница, панкреатит, задръжка на течности, тромбоза (поради намаляване продукцията на PGI₂ и засилване на тромбоцитната агрегация), в около 5% – повишаване на артериалното налягане, тератогенен ефект, хепатоцелуларен аденом и др. *Тромбофлебитните явления са по-чести при жени > 30 г., които пушат и при контрацептиви, съдържащи дезогестрел и гестоден.* АХ се дължи на индуциране биосинтеза на ангиотензиноген от естрогените. Съществува повишен риск за развитие на аденокарцином на влагалището у момичета, чиито майки са приемали орални хормонални контрацептиви.

☞ **Противопоказания:** Карцином на гениталиите или на гърдната жлеза, тромбоза и чернодробни заболявания, тежки форми на ЗД с изразен микроангиопатия, заболявания на ендокринните жлези, мозъчно-съдови или ССЗ; сърповидноклетъчна анемия.

G03AA Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации

Таблица G1. Контрацептиви, съдържащи фиксирани комбинации

Лекарствен продукт	Състав	Лекарствена форма	Опаковка

• Aneea® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Belara® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg хлормадинон 2 mg	филмирани таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр. 6 x (21 + 7) бр.
• Bonadea® (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 2 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Cilest® (Johnson & Johnson d.o.o.)	етинилестрадиол 0,035 mg норгестимат 0,25 mg	таблетки	3 x 21 бр.
• Daylette® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Dienille® (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 2 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
• Drosetil® 0.02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 2 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Drosetil® 0.02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 2 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Eloine® (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
• Eslyla® (Healton k.s.)	етинилестрадиол 30 mcg диеногест 2 mg	филмирани таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Estmar® 30 (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 30 mcg дезогестрел 150 mcg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Ethinylestradiol/ Drospirenone® (Bayer Schering Pharma AG)	етинилестрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр. 6 x (24 + 4) бр.
• Ethinylestradiol/Drospir enone León Farma® 0.02 mg/3 mg (Lab. León Farma S.A.)	етинилестрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Ethinylestradiol/Drospir enone León Farma® 0.03 mg/3 mg (Lab. León Farma S.A.)	етинилестрадиол 0.03 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр. 6 x (21 + 7) бр.
• Femoden® (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Flexyess (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 30 бр. 3 x 30 бр. 6 x 30 бр.
• Gestodette® (Medio Uno Pharma Kft)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Jangee (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.)	етинилестрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Jeanine® (Bayer Pharma AG)	диеногест 2 mg етинилестрадиол 30 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Juliperla® (Actavis Group PTC ehf.)	гестоден 75 mcg етинилестрадиол 30 mcg.	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Kostya® (Gedeon Richter PLC)	гестоден 75 mcg етинилестрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Lindynette® 20 (Gedeon Richter Ltd.)	етинилестрадиол 20 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Lindynette® 30 (Gedeon Richter Ltd.)	етинилестрадиол 30 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Logest® (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр.
• Lulina® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Marvelon® (N.V Organon)	етинилестрадиол 0,03 mg дезогестрел 0,15 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.

● Mercilon® (N.V. Organon)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Microgynon® (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	етинилестрадиол 0,03 mg левоноргестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Midiana® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Minulet® (Haupt Pharma GmbH)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Mywy® (Lab. León Farma, S.A)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
● Novynette® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Novynette® 28 (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр.
● Palandra® (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Regulon® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
Revella® 20 (Sandoz d.d.)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
Revella® 30 (Sandoz d.d.)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Rigevidon® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg левоноргестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Sibilla® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Sibilla 28® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 2 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Sidretella® 0,02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Sidretella® 0,03 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Silgestrel® 20 (Actavis Group PTC ehf.)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Silgestrel® 30 (Actavis Group PTC ehf.)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Sofiperla® (Actavis Group PTC ehf.)	гестоден 75 mcg етинилестрадиол 30 mcg.	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Teenia® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Velgyn® (Ladee Pharma Kft)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Vendiol® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 15 mcg гестоден 60 mcg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр. 6 x (24 + 4) бр.
● Veyann® (Тева Фармасютиксъл България ЕООД)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Yasmin® (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 30 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Yaz® (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.

● Zlatinelle® (Sandoz d.d.)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Zoely® (Teva B.V.)	номегестрол 2.5 mg естрадиол 1.5 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Zulfija® (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 30 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.

APLEEK® (ATC код: G03AA10) (Bayer Pharma AG) – кръгъл, *прозрачен трансдермален терапевтичен пластир* (TTS) с размер 11 cm² в сашета (оп. 3, 9 и 18 бр.). Всеки пластир освобождава в продължение на 7 дни: гестоден – 60 mcg/24 h и етинилестрадиол – 13 mcg/24 h.

Показан за *хормонална трансдермална контрацепция*. В продължение на 21 дни се поставя по един нов пластир през интервал от 7 дни, а използваният пластир се отстранява. На четвъртата седмица не се поставя пластир, защото през този период се очаква появата на отпадно кървене. Една седмица след отстраняване на последния (третия) пластир започва следващия нов 4-седмичен цикъл с прилагане на нов пластир, дори ако отпадното кървене продължава. Пластирите се поставят през 7-дневни интервали върху чиста, суха и здрава кожа (за предпочитане неокосмена) в един и същ час на деня. Местата за тяхното залепване са: *корем, седалище или външна горна част на ръката; те трябва да се сменят*. Всеки ден жената трябва да проверява дали пластирът е залепен добре. Ако той е залепен правилно, жената може да се къпе под душ или във вана безпроблемно. Пластирите са защитени от УВП и не следва да се пазят покрити с дрехи.

G03AB Секвенциални контрацептиви, съдържащи прогестогени и естрогени

Таблица G2. Секвенциални хормонални контрацептиви

Лекарствен продукт	Състав	Лекарствена форма	Опаковка
● Milligest® (Gedeon Richter PCL)	етинилестрадиол и гестоден	обвити таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Tri-Regol® (Gedeon Richter PCL)	етинилестрадиол и левоноргестрел	таблетки	1 x 21 бр.

QLAIRA® (ATC код: G03AB08) (Bayer Pharma AG) – 28 филмирани таблетки тип „портфейл“ в следния ред: 2 тъмно жълти, съдържащи по 3 mg estradiol valerate; 5 умерено червени, съдържащи 2 mg estradiol valerate и 2 mg dienogest; 17 светло жълти, съдържащи 2 mg estradiol valerate и 3 mg dienogest; 2 тъмно червени, съдържащи 1 mg estradiol valerate; 2 бели плацебо таблетки (без активни вещества); помощно вещество – 50 mg лактоза (оп. 1 x 28, 3 x 28 и 6 x 28 бр.).

Показания: Перорална контрацепция; лечение на тежка менорея при жени без органична патология, избрали да използват перорална контрацепция.

Приложение: Таблетките се премат по посочения в опаковката ред, по едно и също време на деня. Приемането следва да започне от първия ден от естествения месечен цикъл. Пропускането на бяла (плацебо) таблетка не налага специално внимание. За пропуснатите цветни (активни) таблетки важи правилото, ако жената е закъсняла по-малко от 12 h, контрацептивната защита не е намалена и тя трябва да приеме веднага поредната таблетка, като после продължи с приемане на таблетките в обичайното време. Ако е закъсняла с повече от 12 h с приема на някоя от таблетките, контрацептивната защита може да бъде отслабена и жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом се досети, дори ако това означава да приеме 2 таблетки едновременно. После продължава с приема на таблетките в обичайното време, но в зависимост от деня на цикъла, в който е била пропусната таблетката, е нужно да бъдат използвани допълнителни контрацептивни мерки (барьерен метод).

G03AC Прогестогени (прогестини, прогестагени)

DESOGESTREL – INN ATC код: G03AC09

●**Azalia®** (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки 75 mcg (оп. по 28 и 84 бр.). ●**Desirett®** (Laboratoris León Pharma, S.A.) – филмирани таблетки 75 mcg (оп. 3 x 28 и 6 x 28 бр.). Съдържат само *прогестин*. Показан за хормонална контрацепция по време на кърмене, както и за жени, които не могат или не желаят да използват естрогени. Приема се по 1 таблетка, в едно и също време (т.е. през 24 h) на деня.

IMPLANON NXT® (ATC код: G03AC08) (N.V. Organon) – биологично *недеградируем имплантант* за *подкожно приложение* с дължина 4 cm и диаметър 2 mm, поставен в стерилен апликатор за еднократно подкожно приложение. Всеки имплантант съдържа *68 mg етоногестрел (прогестаген)*. ▼ Скоростта на освобождаване на етоногестрел е от 60 до 70 mcg/24 h през първите 5 до 6 седмици, след което тя постепенно се понижава приблизително до 35 до 45 mcg/ден в края на първата година, до 30-40 mcg/ден в края на втората и до 25-30 mcg/ден в края на третата година. ▲ Етоногестрел е биологично активният метаболит на дезогестрел, който е прогестин, широко използван в състава на хормоналните контрацептиви. *Контрацептивният ефект на Implanon продължава 36 мес. и се дължи на блокиране на овулацията и съставяне на цервикалния мукус*, което затруднява преминаването на сперматозоидите. Implanon не предизвиква нежелани промени в костната минерална плътност и в липидния профил. Преди подкожното му

имплантиране пациентките подлежат на щателен медицински преглед и консултации (особено по отношение на CCC). Те трябва да бъдат информирани, че отстраняването на имплантанта може да се осъществи по всяко време, когато пожелаят.

Рискова категория за кърмене: L2.

Взаимодействия: Контрацептивната надеждност на Implanon намалява, ако след неговото имплантиране пациентките приемат за *период по-голям от две седмици ензимни индуктори* – фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, рифампицин.

Нежелани реакции: Акне, главоболие, увеличение на т. м. напрегатост и болка в гърдите, алоpecia, депресивни прояви, емоционална неустойчивост, промяна в либидото, коремни болки, дисменорея, много рядки – венозен тромбоемболизъм, канцерогенност.

G03AD Препарати за спешна посткоитална контрацепция

LEVONORGESTREL – NN (ATC код: G03AD01)

● **Chrono 72®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.).
● **Escapelle®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.). ● **Etinyone®** (Laboratorios Leon Farma SA) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 2 бр.). ● **Melkidos®** (Laboratorios Leon Pharma SA) – таблетки, съдържащи 0,75 mg левоноргестрел (оп. 2 бр.). ● **Nulsora®** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.).

Показания: Левоноргестрел във високи дози се използва като *спешен контрацептив*, който се прилага след непротектиран полов акт или при неуспешно приложен метод за контрацепция. Не действа при настъпила бременност.

Приложение: Една таблетка от 1,5 mg или две таблетки от 0,75 mg се приема до 12-ия час след непротектиран полов акт, но не по-късно от 72 h (3 дни). При повторен непротектиран акт и неизползване на контрацептивни таблетки трябва да се използва кондом или спермиден крем.

Нежелани реакции: Кратко неразположение, главоболие, напрежение в гърдите, промяна във вида на менструацията.

Противопоказания: Бременност или подозрение за скоро настъпила бременност, заболявания на тънкото черво, тежко чернодробно заболяване.

ULIPRISTAL ACETATE – INN (ATC код: G03AD02)

● **EllaOne®** (Laboratoire HRA Pharma) – таблетки 30 mg (оп. 1 бр.). *Модулира прогестероновите рецептори*, с които се свързва и *предотвратява овулацията*. Разрешен от ЕМА за спешен контрацептив за жени, който се приема в доза 1 таблетка орално, възможно най-бързо, но не по-късно от 120 h (5 дни) след небезопасен секс или неуспешна контрацепция. При повръщане в рамките на 180 min след приема на препарата, се поглъща втора таблетка. EllaOne може да се приема по всяко време на менструалния цикъл. Може да предизвика главоболие, гадене, епигастралгия.

G03B Андрогени

G03BA 3-оксоандростен (4) производни

TESTOSTERONE – INN (ATC код: G03BA03)

● **AndroGel®** (Laboratoires Besins International) – дермален гел в саше по 5 g, съдържащ 50 mg тестостерон (оп. 30 бр.).
● **Testim®** (Ferring GmbH) – дермален гел в туба от 5 g, съдържащ 50 mg тестостерон (оп. 7, 14, 30 и 50 бр.).
▲ Тестостеронът стимулира развитието на вторичните полови белези у мъжа. Има анаболен ефект, във връзка с което скелетната мускулатура на мъжете е развита по-силно в сравнение с тази на жените. Хормонът понижава плазменото ниво на холестерол.

Показания: Импотенция, стерилитет, климакс у мъжете, инфантилизъм, крипторхизъм, адипозогенитална дистрофия, след кастрация, enuresis nocturna, ендокринни артропатии, дерматози, carcinoma uteri, uterus myomatosus, metropathia haemorrhagica, metropathia chronica cystica, hypermenorrhoea, dysmenorrhoea, carcinoma glandulae mammae, фригидност.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Препоръчаната доза от 5 g дермален гел (= 50 mg testosterone) се прилага 1 път на ден, обикновено сутрин. ДД се определя индивидуално в зависимост от клиничния и биохимичния отговор и тя не трябва да превишава 10 g гел (= 100 mg testosterone). Адаптирането на дозата се постига посредством нейното коригиране с по 2,5 g гел (= 25 mg testosterone). Пациентът намазва гела върху предварително почистена, подсушена и здрава кожа (предпочитат се *двете рамена, двете ръце или коремната стена*). След отваряне на сашето (или тубата) цялото количество гел трябва да се евакуира и да се нанесе внимателно върху кожата на тънък слой. Не е нужно втриване на гела, но трябва да се изчака 3 до 5 min, докато той засъхне. После ръцете се измиват със сапун и вода.

Нежелани реакции: Холестатичен иктер, вирилизиране при жените; задръжка задръжка Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, фосфати и вода. **Противопоказания:** Простатен аденом или карцином, деца под 15 г., бременност (поради възможно вирилизация на фетус от женски пол).

TESTOSTERONE DEPOT – INN (ATC код: G03BA03)

●**Nebido®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен жълтениково-маслен разтвор, съдържащ testosterone undecanoate, с концентрация 1 g/4 ml в ампули (оп. 5 бр.). В 1 g Nebido има 631,6 mg тестостерон. ●**Omnadren® 250** (Pharmaceutical Works Jelfa S.A.) – инжекционен разтвор 250 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). В 1 ампула Omnadren се съдържа: Testosterone propionate 30 mg, Testosteroni phenylpropionas 60 mg, Testosteroni isocaproas 60 mg и Testosteroni decanoas 100 mg в 1 ml маслен разтвор. ▲ Различните соли на тестостерона се резорбират с различна скорост. Това позволява да се получи едновременно бърз начален и продължителен до 4 седмици ефект.

Показания: Хипогонадизъм у мъже като ХЗТ, ендокринно обусловена импотенция, климакс у мъже, инфантилност, enuresis nocturna, след кастрация; при ендометриоза, сарком на матката, в менопаузата.

Рискова категория за бременност: Х.

Приложение: ① Omnadren се инжектира *мускулно* в доза 250 mg/30 дни. ② Nebido се прилага като ХЗТ при хипогонадизъм у мъже, ако недостигът на тестостерон е потвърден с клинични и биохимични тестове. На възрастни и мъже в напреднала възраст Nebido се инжектира мускулно в доза 1 g/4 ml през интервали от 10 до 14 седмици. При тази дозировка и схема на лечение се поддържат достатъчни плазмени нива на тестостерон без кумулация. ③ Серумните нива на тестостерон трябва да бъдат мониторираны преди началото и по време на лечението.

Нежелани реакции: Задебеляване на гласа и окосмяване (у жени), диария, болка в краката, артралгия, замаяност, главоболие, повишено изпотяване, дихателни нарушения, акне, болка в гърдите с или без гинекомастия, сърбеж, болка в тестисите, простатни нарушения, подкожни хематоми в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Андрогенно зависим карцином на простатата или млечната жлеза, чернодробни неоплазми, бременност, кърмене, деца под 18 г.

G03C Естрогени

☞ Таргетни (прицелни) органи за естрогените са матката (тяло и шийка), влагалището и млечната жлеза. Като стероидни хормони естрогените проникват през клетъчната мембрана в ефекторните клетки. Там те се свързват със специфичен цитозолен рецептор и след транспортиране на комплекса рецептор – хормон в ядрото проявяват дерепресорното (стимулиращо) си действие върху синтеза на нуклеинови киселини, респ. протеиновия синтез. Това води до промяна в реактивността на таргетните органи. Например повишава се чувствителността на клетките на миометриума към окситоцина. Заедно с гестагените фоликуларните хормони участват във формирането на вторичните полови белези при жената.

☞ Повишеното плазмено ниво на естрогени по механизма на отрицателната обратна връзка води до намаляване продукцията на съответния рилизинг-фактор в хипоталамуса и потиска овулацията. Естрогените имат анаболен ефект. Това се доказва косвено от развитието на остеопороза при жени в менопауза. Те предизвикват дилатация на малките кръвоносни съдове в матката и подобряват микроциркулацията. Стимулират синтеза на меланин през време на бременността (chloasma uterinum). Потискат функциите на мастните и млечните жлези. Естрогените и гестагените имат психотропна активност.

G03CA Природни и полусинтетични естрогени, самостоятелно

ESTRADIOL – INN (АТС код: G03CA03)

●**Climara®** (Bayer Pharma AG) – залепващ (адхезивен) трансдермален пластир с повърхност 12,5 cm², съдържащ 3,9 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. 4 бр.). ●**Dermestril® 25** (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co. KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 9 cm², съдържащ 2 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 25 mcg (оп. 8 бр.). ●**Dermestril® 50** (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 18 cm², съдържащ 4 mg естрадиол, с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. 4 и 12 бр.). ●**Dermestril® 100** (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 36 cm², съдържащ 8 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 100 mcg (оп. 8 бр.). ●**Dermestril – Septem® 25** (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co. KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 11,25 cm², съдържащ 2,5 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 25 mcg (оп. по 4 и 12 бр.). ●**Dermestril – Septem® 50** (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност по 22,5 cm², съдържащ 5 mg естрадиол, с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. оп. по 4 и 12 бр.). ●**Dermestril – Septem® 75** (LTS Lohman Therapie-System GmbH & Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 33,75 cm², съдържащ 7,5 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 75 mcg (оп. по 4 и 12 бр.). ●**Estrofem®** (Novo Nordisk A/S) – таблетки по 1 и 2 mg, съдържащи естрадиол хемихидрат (оп. по 28 бр.). ●**Lenzetto®** (Gedeon Richter PLC) – TTS spray 8.1 ml в стъклен флакон с дозираща помпа, съдържащ 56 ЕД по 1.53 mg/90 микролитра/впръскване (оп. 1 бр.). ●**Linoladiol N®** (Dr. August Wolff GmbH&Co.KG) – крем 0,01% 50 g, съдържащ естрадиол хемихидрат (оп. 1 бр.). ●**Oestrogel** (Lab. Besins International) – дермален гел 0.06% 80 g в алуминиева туба (оп. 1 бр., с измервателна линийка). Едно измерване с линийката доставя 2.5 g гел на ден (респ. 1.5 mg естрадиол). ▼ Естрадиолът има добра резорбция след орално, интрамускулно, перкутанно и перназално приложение. Неговият t_{1/2} е 50–60 min, а СПП е 80%. В черния дроб се превръща в по-малко активни метаболити – естриол и естрон. Част от естрадиола се подлага на enteroхепатален кръговрат. Преминува диаплацентарно. Елиминира се предимно с урината под форма на конюгати. Малка част се екскретира с майчиното мляко. ▲ Естрадиолът е основен естрогенен хормон. Той се синтезира в яйчниците, плацентата и в малко количество в надбъбреците. Неговата секреция се регулира от хипоталамичния фоликулостимулиращ рилизинг-хормон и от аденохипофизния FSH. *Прицелни органи за естрогените са матката (тяло и шийка), влагалището и млечната жлеза.*

Показания: ХЗТ в климактериума; аменорея, стерилитет; стимулиране на маточните контракции при родилна слабост; carcinoma glandulae prostatae; acne vulgaris (поради потискане на мастната секреция); краурозис и пруритус на вулвата. Estrofem е предназначен специално за жени, които са хистеректомирани и поради това не се нуждаят от комбинирана терапия с естроген/прогестаген. Той не се прилага на жени с интактна матка, освен ако не се комбинира с подходящ прогестаген поне през последните 10–12 дни от всеки цикъл.

Рискова категория за бременност: Х.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Естрадиоловите пластири се използват при недостиг на естрогени в климактериума и свързаните с него оплаквания или след овариектомия, но след внимателна лекарска преценка. Предимства на тази лекарствена форма е, че не се претоварва черният дроб и организмът не се пренасища с метаболитите на естрадиола. В резултат не се повишава биосинтезът на протеини (особено на АТ II) и не се развиват отоци. Пластирите се прилагат два пъти седмично (респ. през 3–4 дни) в доза 1 пластир, залепен в областта на гърба или корема (като силно се притиска в продължение на 10 s), но не и върху гърдите. Пластирът не се залепва два пъти последователно на едно и също място. Участъкът от кожата, върху който той се поставя, не трябва да бъде достъпен за директно слънчево облъчване. Започва се с най-ниската дозировка и при необходимост се преминава към по-висока. Обикновено лечението с естрадиоловите ТТС се провежда циклично – след 3-седмично приложение (респ. 6 аппликации) се прави 1 седмица пауза. Нециклично лечение се препоръчва на пациентки с извършена хистеректомия и при жени с тежки климактерични оплаквания. В двата случая се препоръчва секвенциална гестагенна терапия (при цикличното лечение в последните 12 дни, а при непрекъснатото лечение – в 12 арбитарно определени последователни дни). (2) Кремът *Linoladiol N* е показан при атрофични вулвовагинални смущения, дължащи се на естрогенна недостатъчност (атрофични вагинити, атрофия със сърбеж, стенози). Продуктът се прилага със или без аппликатор, като се нанся на тънък слой върху кожата 1–2 пъти на ден. При вагинални заболявания се въвежда преди лягане в доза 2 g (= 1 аппликатор), като през първата седмица се прилага през ден, а след това в ПД 2 пъти седмично. (3) Естрадиоловият гел Oestrogel се прилага *перкутанно* 1 път на ден в продължение на 24 до 28 мес. Средната ДД отговаря на едно измерване с линийката, при което се доставя доставя 2.5 g гел (= 1.5 mg естрадиол). (4) Lenzetto TTS spray се прилага като ХЗТ при жени в менопауза с липсваща менструация поне 6 мес. или с постоперативна менопауза, с интактна или екстирпирана матка. Лечението започва с една отмерена доза (1 впръскване) *един път на ден върху суха и здрава кожа на предмишницата*. При необходимост ДД може да бъде повишена през интервали от 4 седмици с 1 впръскване. МДД е 3 впръсквания (4.59 mg/24 h). През интервали от 3 до 6-мес. пациентките трябва да бъдат клинично оценявани, за да се реши дали естрогеновата ХЗТ е все още необходима. (5) При жени с хистеректомия или жени в менопауза (с естрогенна недостатъчност) лечението с Estrofem може да започне, в който и да е ден с ДД 2 mg p.o. без прекъсване. При жени със съхранен менструационен цикъл първата таблетка се приема на 5-ия ден на цикъла. За започване и продължаване на лечението на *постменопаузални симптоми* трябва да се прилага най-ниската ефективна ДД – 1 mg, за най-кратка продължителност. Estrofem не трябва да се прилага на жени с интактна матка, освен ако не се комбинира с подходящ гестагенен препарат през последните 10–12 дни от всеки менструален цикъл.

Взаимодействия. Ензимните индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) понижават плазмените концентрации на естрадиол. Хидрокортизонът засилва неговите НЛР. При комедикация с антикоагуланти се увеличава тромбоемболичния риск.

Нежелани реакции: Маточни кръвотечения поради жлезисто-кистозна хиперплазия, хипертрофия на млечните жлези, смущения в обмяната на веществата и кръвообращението, потискане секрецията на гонадотропини от аденохипофизата, отслабване на либидото у мъжете, нарастване на либидото у жените, менструални нарушения, главоболие, артериална хипертензия, тромбоемболия, миокарден инфаркт (много рядко), повръщане, диария, депресия, сънливост, chloasma, обриви, отоци, хиперкалциемия, дефицит на фолиева киселина, намаляване на глюкозния толеранс, холестатична жълтеница, повишаване на плазмените нива на триглицериди и LDL, непоносимост към носене на контактни лещи, увеличаване чувствителността към Candida инфекции, болка в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Carcinoma glandulae mammae, myoma uteri, бременност, ендометриози, чернодробни и бъбречни заболявания, тромбоемболия, тромбоза, порфирия.

ESTRIOL – INN (ATC код: G03CA04)

● **Ovestin®** (N.V. Organon) – песари 500 mcg с торпедовидна форма (оп. 5 бр.). За разлика от естрадиола естриолът проявява *избирателност* по отношение на ендометриума, collum uteri, влагалището и вулвата. Естриол-съдържащите продукти са показани при атрофия на долните сегменти на урогениталния тракт (атрофичен вагинит и др.). Естриолът се прилага в ДД 1 песар през първите седмици, а след облекчаване на състоянието се преминава на ПД – 1 песар два пъти седмично. Естриолът е противопоказан при генитални преканцерозни или малигнени изменения, недиагностицирано генитално кървене, бременност, кърмене, свръхчувствителност към естриол и някои от помощните вещества (глицерол, бензоена киселина, глутамова киселина, фастъчено масло).

G03D Гестагени и прогестогени

☞ Основен представител на гестагените е физиологичният хормон на жълтото тяло **прогестерон**. Всички останали гестагени средства (прогестини, прогестагени) са негови производни. Синтезът на прогестерон се регулира от хипоталамичния рилизинг-хормон (LH-RH) за аденохипофизния лутеинизиращ хормон, както и от самия лутеинизиращ хормон (LH).

☞ Прогестеронът се продуцира в жълтото тяло на яйчниците в плацентата и надбъбреците. Таргетни органи за гестагените са матката и влагалището. Повечето от биологичните ефекти на гестагените са пряко свързани с нивото на естрогените в кръвта. Заедно с последните те участват във формирането на вторичните полови белези при жената. Съществува циклична последователност във взаимодействието между естрогени и прогестини при жени в репродуктивна възраст. Основното физиологично действие на прогестерона е подготовката на маточната лигавица и маточната мускулатура за имплантация на оплодената яйцеклетка.

G03DA Прегнен-4-производни

PROGESTERONE – INN (АТC код: G03DA04)

● **Crinone®** ("Мерк България" ЕАД) – вагинален гел 0,8% 1,45 g в бели полиетиленови апликатори за еднократно приложение (оп. по 6 и 15 бр.). Всеки апликатор съдържа 1,45 g *вагинален гел*, но доставя контролирана доза от 1,125 g (= 90 mg прогестерон). ● **Lutinus®** (Ferring Arzneimittel GmbH) – вагинални таблетки 100 mg (оп. 3 бр.). ● **Progestogel®** (Laboratoires Besins International) – дермален гел 1% 80 g (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Utrogestan®** (Besins Healthcare) – меки капсули 100 mg за орално или вагинално приложение (оп. 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 5 min. Елиминира се с урината. Продължителността на ефекта на прогестерона е около 24 h. ▲ Прогестеронът е *основен гестаген*. Биосинтезът му се регулира от хипоталамичния лутеинизиращ рилизинг-хормон и от аденохипофизния лутеинизиращ хормон. Той се продуцира в яйчниците, плацентата и надбъбреците. *Таргетни органи за прогестерон са матката и влагалището*. Заедно с естрогените той участва във формирането на вторичните полови белези при жената. Съществува циклична последователност във взаимодействието между естрогени и гестагени при жени в репродуктивна възраст. Действието на прогестерона се проявява през лутеалната фаза на овариалния цикъл и по време на бременността. Основното му действие е *подготовката на ендометриума и миометриума за имплантация на оплодената яйцеклетка*. Прогестеронът действа върху естроген-стимулирания ендометриум и го трансформира в секреторен. Това е необходимо за поемане на оплоденото яйце и за последваща имплантация на ембриона в ранния стадий на бременността. Продължаващата секреция на прогестерон е нужна за поддържане на бременността. Прогестеронът потиска утерокинетичния ефект на окситоцина. Освен това той свива отвора на *collum uteri*. Цервикалната слуз става жилава, като се образува "запушалка". Прогестеронът предизвиква десквамация на влагалищната лигавица. Той стимулира развитието на секреторните алвеоли в млечните жлези. Със секрецията на прогестерон по време на бременността е свързано и повишаването на базалната температура.

Показания: За стимулиране на овулацията при ановулаторни цикли (след предварителна подготовка с естрогени); за лечение на дисфункционални маточни кръвотечения; аменорея, дисменорея и предменструални кръвотечения; хабиутален аборт; заместваща терапия. Вагиналният гел Crinone е прогестеронова добавка към лутеалната фаза при възрастни жени като част от АРТ.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) *Utrogestan* се прилага орално: а) При прогестеронова недостатъчност ДД е от 200 до 300 mg в два приема – 1 капсула сутрин и 2 капсули вечер преди лягане. б) При лутеална инсуфициенция (предменструален синдром, доброкачествена мастопатия, нередовна менструация, пременопауза) ДД е 200 до 300 mg в продължение на 10 дни, обикновено между 17-ия и 26-ия ден на менструалния цикъл. в) При ХЗТ в менопаузата не се препоръчва изолирано естрогенно заместване поради риск от ендометриална хиперплазия. *Utrogestan* се приема през последни 14 дни от терапевтичния цикъл в ДД 2 капсули. После ХЗТ се прекратява за 7 дни. При същите индикации, ако пациентката има хепатопатия или сънливост, капсулите *Utrogestan uni таблетките Lutinus* се прилагат вагинално в същите ДД. (2) *Progestogel* се прилага 1 път на ден при жени, нуждаещи се от *заместваща прогестеронова терапия*. Обичайната доза е 1 до 2 единици от мерителната линейка (= 2.5 до 5 g гел) върху всяка гърда 1 път на ден. В 5 g гел се съдържат 50 mg прогестерон. Гелът се нанася след ежедневен тоалет до пълното му попиване в кожата. Терапията е продължителна, всеки ден от месеца, вкл. по време на менструация. (3) Вагиналният гел Crinone трябва да се поставя ежедневно в ДД 1,125 g (отговарящо на 90 mg прогестерон). Приложението му започва от деня на ембрионалния трансфер. След клинично потвърждение на бременност лечението трябва да продължи без прекъсване общо (считано от първия ден) тридесет дни. Няколко дни след започване използването на Crinone е възможно да се появи вагинално течение под форма на малки бели топчета, което обикновено се дължи на натрупване на гел (чийто цвят е бял).

Взаимодействия: Подобно на другите гестагени прогестеронът отслабва ефектите на утеротоничните средства, стероидните анаболни средства, гонадотропните хормони.

Нежелани реакции: Потискане на либидото, синдром на бременност, депресия, отпадналост, увеличаване на т. м., задръжка на Na⁺ и вода, фебрилитет, *тромбоемболия*, *тромбофлебит*, холестатична жълтеница, хлоазма, алергични прояви (със или без сърбеж), безсъние, мускулна слабост, болка в областта на интрамускулната апликация.

Противопоказания: Тромбофлебети, недиagnostицирани вагинални кръвотечения, suspectен карцином на млечната жлеза или гениталиите, arporhexia cerebri, повишена чувствителност към прогестерон или някоя от съставките му, порфирия, задържан аборт.

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (вж. гл. L02AB02)

G03DB Прегнадиенови производни

DIENOGEST – INN (АТC код: G03DB08)

●**Visanne®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 2 mg (оп. по 20, 84 и 168 бр.). ▲ Нестероидно производно с прогестеронова и известна антиандрогенна активност.

Показания: Ендометриоза.

Приложение: По 1 таблетка дневно (по едно и също време на деня), без прекъсване (със или без храна). В клинични условия препаратът е приеман до 15 мес. Терапията може да започне във всеки ден от цикъла.

Противопоказания: Активен венозен тромбоемболизъм, ССЗ, ЗД с ангажиране на съдовете, тежко чернодробно заболяване, чернодробни тумори, суспектни хормонозависими малигноми, неизяснено вагинално кървене.

DYDROGESTERONE – INN (АТС код: G03DB01)

●**Duphaston®** (Abbott Healthcare products B.V.) – филм-таблетки 10 mg (оп. 20 бр.). ▼ Представлява прегнадиенов дериват, структурно близък на прогестерона (вж. G03DA по-горе). Duphaston има добра СЧ резорбция, t_{max} 2 h и СПП 97%. В черния дроб се превръща в биологично активен метаболит, представляващ около 52% от излъчените с урината метаболити. След около 72 h с урината се екскретира почти цялата приложена доза дихидрогестерон. Млечната екскреция на препарата е незначителна.

Показания: Ендометриоза, безплодие, предменструален синдром, дисменорея, вторична аменорея в комбинация с естрогени, дисфункционални маточни кръвотечения.

Приложение: При *ендометриоза* се назначава по 10 mg 2–3 пъти на ден от 5-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл в продължение не по-малко на 3 мес. При *стерилитет*, свързан с дефицит на лутеинизиращия хормон, се предписва по 5 mg 2 пъти на ден от 14-ия до 25-ия ден на цикъла. Лечението продължава най-малко 6 последователни цикъла.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин) ускоряват метаболизма на препарата и намаляват действието му.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, световъртеж, напрежение в гърдите; сравнително рядко – алергични реакции, сърбеж, главоболие, диария. **Противопоказания:** Тумори на ендометриума, гърдата или черния дроб; естроген-зависими тумори; вагинални кръвотечения с неизяснена етиология; тежка ЧН; холестатичен иктер; тромбоемболизъм, тромбоза, синдром на Дубин–Джонсон, синдром на Ротор; свръхчувствителност към Duphaston или някоя от неговите съставки.

LEVOSERT® (АТС код: G02BA03) (Gedeon Richter PLC) – вътрематочна лекарстводоставяща система. Освобождава **levonorgestrel** с начална скорост 20 mcg/24 h. Общото количество levonorgestrel в системата е 52 mg (оп. 1 бр.). Вероятният механизъм на леоноргестрел за намаляване на кръвозагубата при идиопатична менорагия е предотвратяване разрастването на ендометриума. Показан е **при обилно менструално кървене**. Продуктът се поставя от акушер-гинеколог. При случайно развита се бременност системата трябва да се отстрани и да се обмисли прекъсване на бременността.

G03DC Естронови производни

LYNDESTRENOL – INN (АТС код: G03DC03)

●**Orgametril®** (N.V. Organon) – таблетки 5 mg (оп. 30 и 300 бр.). ▲ Представлява естроново производно с гестагенно действие, активен р.о.

Приложение: При *ендометриоза* се приема в доза 5 mg/24 h р.о в продължение на 6 мес. При *ювенилни кръвотечения* – по 10 до 15 mg/24 h в продължение на 10 дни; след това от 16-ия до 25-ия ден на цикъла по 5 до 10 mg/24 h в продължение на 3 до 4 мес. За *индукция на аменорея* се прилага в доза 10 mg/24 h, а при *менорагии и хиперменорея* – по 5 до 10 mg/24 h от 16-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл. При *иноперабилен овариален карцином* линестренол се назначава по 30 до 40 mg/24 h.

Нежелани реакции: Отслабване на либидото, депресия, отпадналост, повишаване на апетита и увеличаване на т. м., отоци. **Противопоказания:** Бъбречни и чернодробни увреждания, нервни и психически разстройства, чернодробни неоплазми, тромбоза.

NORETHISTERONE ACETATE – INN (АТС код: G03DC02)

●**Norethisterone®** (Schering GmbH and Co Production KG) – таблетки 5 mg (оп. 28 бр.). ▲ Норетистеронът е естроново производно с гестагенна активност. Предизвиква трансформации на маточната лигавица от пролиферативна в секреторна фаза. След оплождане на яйцеклетката способства за нейното благоприятно развитие. Намалява възбудимостта и съкратимостта на миометриума.

Показания: Дисфункционално маточно кръвотечение, аменорея, предменструален синдром, мастопатия, регулиране на менструацията, ендометриоза, прогресиращ карцином на гърдата.

Приложение: Преди да започне лечението с норетистерон трябва да се извърши общо медицинско и гинекологично изследване (вкл. на гърдите и намазка от *collum uteri*) и следва да се изключи бременност. (1) *Дисфункционално маточно кръвотечение*. Приложението на норетистерон в доза 5 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни води до прекратяване на кръвотечение, което не се дължи на органично нарушение, в разстояние на 1 до 4 дни. В единични случаи кръвотечението намалява през първите няколко дни след започване на терапията и не спира в срок от 5 до 7 дни след това. За да бъде успешно лечението, приложението на норетистерон трябва да продължи редовно дори след спиране на кървенето (до общо курсова доза 100 mg, респ. 20 табл. по 5 mg). Около 3 до 4 дни след спиране на лечението се появява кървене, което наподобява по сила и продължителност нормална менструация. В единични случаи след спиране на кръвоизлива, се появява леко прокървяване. В тези случаи приемът на норетистерон не се прекратява.

Ако кървенето не спира, въпреки редовното приемане на таблетките, вероятно съществува органична причина затова или извънгенитален фактор (напр. полипи, високо разположен карцином на шийката на матката или на ендометриума; причината може да е свързана с аборт, извънматочна бременност, тромбопения, тромбастения). В такива случаи е необходимо адекватно лечение с други методи. Това важи и за случаите, когато след първоначално спиране на кървенето, по време на приема на таблетки отново се появява сравнително тежко кървене. За предотвратяване на рецидивиращо кървене се препоръчва норетистерон да се назначи профилактично по време на следващите три менструационни цикъла. Това е необходимо само в случаите, при които ходът на базалната температура, измервана регулярно, достигне до монофазен цикъл, респ. до появата на риск от подновяване на фоликуларната устойчивост с нейните последици. Препаратът се назначава в доза 5 mg/12 h от 19-тия до 26-тия ден на цикъла (първия ден на цикъла отговаря на първия ден на последното кървене). Подновяващото се кървене възниква няколко дни след приема на последната таблетка. (2) *Първична и вторична аменорея*. При вторична аменорея хормоналното лечение трябва да започне в първите 8 седмици след последната менструация. С цел да се предизвика кървене подобно на менструация, преди лечението с норетистерон се назначава естрогенен препарат. (3) *Предменструален синдром и мастопатия*. Предменструални симптоми като главоболие, депресивни настроения, задръжка на вода, чувство на напрежение в гърдите и други могат да се облекчат с норетистерон, назначен в ДД 5 mg от 19-тия до 26-тия ден на цикъла. (4) *Регулиране на менструацията*. Настъпването на месечното кръвотечение може да се ускори или забави, ако това е необходимо. За ускоряване се препоръчва комбинация прогестаген-естроген, тъй като при инхибиране на овулацията бременност е невъзможна. Забавянето на менструацията изисква приемане на норетистерон по време, когато необходимото изключване на бременност може да е проблематично. Този метод остава ограничен само за онези случаи, при които не съществува възможност за ранна бременност при конкретния цикъл. Норетистерон се назначава в доза 5 mg два пъти дневно, за не повече от 10 до 14 дни, като лечението започва три дни преди очакваната менструация. Кървене се появява 2–3 дни след спиране на препарата. (5) *Ендометриоза*. Лечението започва на 5-ия ден от цикъла с 5 mg/12 h норетистерон, като дозировката нараства до 10 mg/12 h в случаи на зацапващо кървене. Когато кървенето спре, началната доза може да се възстанови. Лечението продължава не по-малко от 4 до 6 мес. По време на лечението не могат да възникнат овулация и менструация. След прекратяване на хормоналното лечение се появява менструация.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, маточно кръвотечение, периферни отоци, кожни алергични прояви, парестезии, увеличаване на т.м., повишена уморямост, главоболие. При напълно развита лактация до 0,1% от ДД норетистерон преминава в кърмата. **Противопоказания:** Бременност, холестатична жълтеница, тромбоемболия, цирроза на черния дроб, мигренозоподобно главоболие, внезапни сензорни нарушения (слухови, зрителни), неоплазми на половите органи и гърдата; комедикация с ензимни индуктори.

TIBOLONE – INN (ATC код: G03DC05)

● **Livial®** (N.V. Organon) – таблетки 2,5 mg (оп. по 28 и 84 бр). ▲ Tibolone е синтетичен стероид с добра резорбция в СЧТ. Той се метаболизира в черния дроб до три съединения. Два от неговите метаболити – 3 α -хидрокситиболон и 3 β -хидрокситиболон, притежават естрогенна активност. Третият метаболит (Δ^4 -изомер на тиболона) и родителското съединение имат прогестагенна и андрогенна активност. Това детерминира диференцираните тъканно-специфични ефекти на препарата, което го прави без *аналог* сред известните гонадоактивни лекарства. Естрогенният ефект на тиболона се проявява само по отношение на влаглището, костите и терморегулаторните центрове в мозъка. Поради това той не индуцира пролиферацията на ендометриума (което се дължи на локално му превръщане в Δ^4 -изомер). Продуктът възстановява загубата на костно вещество при остеопороза и предотвратява нейното по-нататъшно развитие; не предизвиква усещане за топли вълни. Тиболонът има балансиран ефект върху липидната обмяна, повишава фибринолитичната активност на кръвта и намалява риска от развитие на ССЗ в климактериума. Подобрява настроението и либидото (либидогенен ефект).

Показания: Оплаквания, произхождащи от естествена или изкуствено предизвикана менопауза; за профилактика на остеопороза; в комплексната терапия на остеопороза.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Назначава се орално в ДД 2,5 mg в 1 прием с малко течност. Препоръчва се таблетките да се приемат по едно и също време на деня. Пациентки, при които менопаузата настъпва по естествен път, могат да започнат приема на Tibolone 12 мес. след последното менструално кръвотечение. Ако лечението започне преди този срок, е възможно да се наблюдават неправилни менорагии. При пациентки, които имат запазена матка, но преди това са приемали естрогенни препарати преди да започне употребата на Tibolone, е необходимо да се индуцира отпадно кръвотечение. Ако пациентките преминават от секвентни хормонозаместващи препарати към лечение с Tibolone, последният може да се приема след приключване на прогестагенната фаза. Ако се преминава от комбиниран гонадоактивен препарат с постоянен състав към Tibolone, лечението с Tibolone може да започне веднага. При всички случаи на необичайно вагинално кръвотечение лечението с Tibolone може да започне едва след изясняване на причината.

Нежелани реакции: Влаглищно кръвотечение (рядко в първите месеци) и влаглищно течение, болки в гърдите или корема, главоболие, едем, световъртеж, pruritus, повишаване на т.м., гадене, обриви, депресия, хирзутизъм. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, хормонозависими тумори, тромбофлебит, тромбоемболии, активна венозна тромбоза, неизяснено по произход влаглищно кръвотечение, тежки чернодробни нарушения.

G03F Прогестогени и естрогени като ХЗТ

☞ **ХЗТ** трябва да започне само, ако са налице **постменопаузални симптоми, повлияващи негативно качеството на живот** на пациентките. Във всички случаи следва внимателно да се преценяват поне веднъж годишно рисковете и

ползите, като терапията може да бъде продължена при условие, че ползата превъзхожда риска. ХЗТ е **противопоказана** при доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата; доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени неоплазми (ендометриален карцином и др.), недиагностицирано генитално кървотечение, нелекувана ендометриална хиперплазия, прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм), активна или наскоро прекарана тромбоемболична болест (ИБС, ОМИ), остро чернодробно заболяване, прекарано чернодробно заболяване (ако серумните нива на аминотрансферазите не са се нормализирали), анамnestични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някоя от съставките на комбинирания лекарствен продукт, порфирия, бременност, кърмене. ХЗТ **трябва да се прекрати**, ако се открие противопоказание или в някои от следните случаи: иктер или влошаване на чернодробната функция, значително повишаване на артериалното налягане, новопоявило се мигренозоподобно главоболие, бременност.

G03FA Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинация

ESTRADIOL & NORETHISTERONE (ATC код: G03FA01)

● **Activelle®** (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и 0,5 mg норетистерон ацетат (оп. по 28 и 84 бр.). ● **Eviana®** (Novo Nordisk A/S) – бели филм-таблетки, съдържащи 0,5 mg естрадиол и 0,1 mg норетистерон ацетат (оп. 28 бр.). ● **Kliogest®** (Novo Nordisk A/S) – бели филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и норетистерон ацетат и червени таблетки, съдържащи 1 mg естрадиол (оп. 28 бр.). ● **Novofem®** (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и 1 mg норетистерон (оп. 28 бр.).

Показания: Препаратите се предписват от ендокринолог по *специални терапевтични схеми* на жени с интактна матка и климатерични оплаквания (топли вълни, нарушения в съня, промени в настроението, остеопороза, урогенитална дистрофия).

Противопоказания: Карцином на млечната жлеза и ендометрия, ендометриоза, вагинални кървотечения с неизяснен произход, анамnestични данни за прекаран тромбозфлебит, активен тромбозфлебит, бременност, лактация, тежко УЧФ.

KLIMODIEN® (ATC код: G03FA15) (Schering GmbH and Co. Productions KG) – обвити таблетки (оп. по 28 и 84 бр.). В 1 таблетка се съдържат 2 mg естрадиол валерат и 2 mg диеногест.

Показания: ХЗТ при симптоми на естрогенна недостатъчност у жени, най-рано 12 мес. след настъпване на менопауза, и при които матката не е отстранена.

Приложение: ДД 1 таблетка. Един лечебен цикъл включва 28 дни. Лечението е непрекъснато, което означава, че следващата опаковка се започва веднага без прекъсване.

Нежелани реакции: Спонтанно кървене, повишена чувствителност до болка в гърдите, по-рядко – главоболие, световъртеж, тревога, депресия, отпадналост, бясение, повишена раздразнителност, АХ, тромбозфлебит, болки по хода на вените на краката, мускулни крампи, гадене, абдоминални болки, диария, констипация, обилно потене, екзантем, кососпад, вулвовагинит, променено либидо, топли вълни, промени в т.м., кандидоза, алергични прояви.

KLIMONORM® (ATC код: G03FA11) (Bayer Pharma AG) – 9 жълти и 12 кафяви филм-таблетки. В 1 *жълта таблетка* има Estradiol valerate 2 mg, а в 1 *кафява* се съдържа Estradiol valerate 2 mg и Levonorgestrel 0,15 mg.

Показания: ХЗТ при рано настъпила менопауза; за лечение на климактерични симптоми в пери- и постменопаузата; предпазване от развитие на климактерична остеопороза.

Приложение: Лечението започва с жълтите филм-таблетки в доза по 1 на ден в продължение на 9 дни. От 10-ия ден се приема по 1 кафява таблетка дневно в продължение на 12 дни. В перименопаузата лечението започва на 4-ия ден от менструацията, а в постменопаузата – по всяко време. Преди започване на всеки нов 21 дневен цикъл има седемдневна пауза. Препаратът може да се приема в продължение на ≥10 г.

Противопоказания: Тежки УЧФ, тромбоемболични заболявания, хормоночувствителни тумори, тумори на черния дроб.

G03FB Гестагени и естрогени, секвентни препарати

ESTRADIOL & DIDROGESTERONE (ATC код: G03FB08)

● **Femoston®** (BGP Products Ltd.) – 14 керемиденочервени филм-таблетки, съдържащи по 2 mg естрадиол и 14 жълти филм-таблетки, съдържащи по 10 mg дидрогестерон (оп. 28 и 84 бр.). ● **Femoston conti®** (BGP Products Ltd.) – филм-таблетки, съдържащи 1 mg естрадиол и 5 mg дидрогестерон в една таблетка (оп. 28 и 84 бр.). ▲ Естрадиолът осъществява пролиферативната фаза на ендометриалния цикъл, а прогестинът дидрогестерон – секреторната фаза.

Показания: ХЗТ при жени с дефинитивна менопауза.

Приложение: При пациентки с менструален цикъл, лечението започва от първия ден на настъпващата менструация. При пациентки в климактерийум лечението може да започне без ограничения. Femoston се назначава по 1 таблетка на ден. Започва се с оранжевите таблетки и се продължава с жълтите.

Взаимодействия: Фенитоинът, фенобарбиталът и други ензимни индуктори намаляват ефектите на препарата.

Нежелани реакции: Повишена чувствителност на млечните жлези, главоболие, вагинални кървотечения, отоци, обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на препарата, бременност, лактация, естроген-зависими карциноми на половата система, чернодробни заболявания, остри тромбоемболични процеси, вагинални кървотечения с неизяснена етиология.

TRIAKLIM® (ATC код: G03FB05) (Gedeon Richter Ltd.) – три вида филмирани таблетки (оп. по 28 бр.), съдържащи съответно: I (12 сиви таблетки) – естрадиол 2 mg; II (10 бели таблетки) – естрадиол 2 mg и норетистерон ацетат 1 mg; III (6 розови таблетки) – естрадиол 1 mg.

Показания: За лечение на симптоми на естрогенен дефицит; ХЗТ на постменопаузални симптоми (нощно изпотяване, горещи вълни и други с давност поне 1 г. при жени с интактна матка); профилактика и лечение в менопаузата на последиците от загуба на естрогеновата секреция, вкл. атрофичен вагинит или уретрит.

Приложение: Лечението се назначава след внимателен ендокринологичен, кардиологичен и гинекологичен преглед. Таблетките се приемат в едно и също време на деня в ДД 1 таблетка, като се започва със сивите, после с белите и накрая с розовите таблетки, след което 28-дневният цикъл се повтаря. В хода на лечението, по време на приема на розовите таблетки или в края на приема на белите таблетки, се появява циклично подобно на менструация кървене, което се дължи на отпадане на гестагенната съставка. Ако кървенето е неприемливо продължително, терапията трябва да се прекрати. Ако кървенето спре до 3 седмици след прекратяване на терапията с Triakim, не са необходими допълнителни изследвания. Пациентките, приемащи Triakim, трябва да бъдат редовно прегледвани през всеки 6–7 мес. В случай на непоносимост към лактоза, трябва да се има предвид, че всяка таблетка съдържа около 45 mg лактоза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките му; бременност; съмнение за рак на гърдата или прекаран в миналото, доказан или подозиран ендометриален карцином, нелекувана ендометриална хиперплазия, тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм), активно или прекарано в миналото артериално тромбоемболично заболяване (angina pectoris, ОМИ, ИМИ), заболяване на черния дроб, порфирия, непоносимост към лактоза.

TRISEQUENS® (ATC код: G03FB05) (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки (оп. 28 бр.). В 1 опаковка се съдържат 12 сини, 10 бели и 6 червени таблетки. В 1 *синя таблетка* има Estradiol 2 mg; в 1 *бяла таблетка* – Estradiol 1 mg и Norethisteron acetate 1 mg; в 1 *червена таблетка* – Estradiol 1 mg. ▲ Trisequens има естрогенно действие (свързано със съдържанието на естрадиол и естриол) и прогестагенно (дължащо се на норетистерона). Естрогенът е дозиран продължително. Прогестагенът се прибавя секвенциално за 10 дни на всеки 28-дневен цикъл.

Показания: ХЗТ на симптомите на естрогенен дефицит; за *профилактика на остеопороза у постменопаузални жени* с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарства, предназначени за профилактика на остеопороза. Опитът при лечение на пациентки >65 г. е ограничен.

Приложение: Ежедневно се приема по 1 таблетка. Започва се със сините таблетки, после белите и накрая червените. След това 4-седмичният курс се повтаря без паузи неколкосткратно в продължение на 6–12 мес. Ако обаче след първите 3 мес. повлияването на симптомите е незадоволително, може да се мисли за преминаване към по-високо дозиран комбиниран препарат. Препоръчва се редовното следене на артериалното налягане, гърдите и тазовите органи. Лечението се прекратява при поява на тромбоза, жълтеница, мигрена и 6 седмици след хирургическа интервенция.

Нежелани реакции: През първите месеци – гадене, главоболие, кожна пигментация. **Противопоказания:** Бременност, заболявания на черния дроб, рак на гърдата и други малигненни неоплазми, нередовни вагинални кръвотечения, мозъчно-съдови и ССЗ.

G03G Гонадотропини и други овулационни стимуланти

Гонадотропини: Choriogonadotropin (LH), Follitropin alfa (rhFSH), Follitropin beta (rhFSH), Follitropin delta (rhFSH), Lutropin alfa (LH), Menotropins (FSH + LH), Urofollitropin (FSH)
Синтетични овулационни стимуланти (антиестрогени): Clomifene

G03GA Гонадотропини

CHORIONIC GONADOTROPHIN – INN (ATC код: G03GA01)

● **Choriomon®** (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.) – прах 5000 IU за инжекционен разтвор във флакон и разтворител 1 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ● **Pregnyl®** (NV Organon) – прах по 1500 IU и 5000 IU за инжекционен разтвор плюс разтворител 2 ml в ампули (оп. по 1, 3, 5, 10 и 50 бр.). ● **Profasi® 2000** (Merck Serono S.p.a.) – сухи ампули 2000 UI, плюс разтворител (оп. по 3 бр.). ● **Profasi® 5000** (Merck Serono S.p.a.) – сухи ампули 5000 UI, плюс разтворител (оп. по 1 бр.). ▲ Хорионгонадотропинът се получава от урината на бременни жени и проявява предимно *лутеинизираща активност*.

Показания: Климактерични и ювенилни кръвотечения, свързани с нарушения в образуването на жълтото тяло и в продукцията на прогестерон; склонност към затлъстяване, съчетано с аменорея; крипторхизъм, евнухоидизъм, impotentia coeundi, азооспермия; aspe juvenillis.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се *мускулно*. При хипогонадотропен хипогонадизъм, диспермия, забавяне темповете на съзряване при мъже препаратът се назначава в доза от 1000 до 2000 IU i.m. 2 до 3 пъти седмично. При *крипторхизъм* се прилага на момчета над 6 г. в доза 1500 IU/2 пъти седмично. Курсът на лечение в този случай продължава 6 седмици, като при необходимост той може да бъде повторен. За *индукция на овулацията* след проведено лечение с Himegon препаратите Pregnyl или Profasi се инжектират еднократно мускулно в доза от 5000 до 10 000 IU. За *поддържане функцията на жълтото тяло* през първите 9 дни след овулацията се правят до три инжектирания в доза от 5000 до 10 000 IU.

Нежелани реакции: Алергични прояви; задръжка на натрий при високи дози (у мъже); кожни обриви.
Противопоказания: Доказани или предполагаеми андрогенни тумори, повишена чувствителност към препарата.

CHORIOGONADOTROPIN ALFA – INN (ATC код: G03GA08)

●**Ovitrelle®** (Merck Serono S.p.a.) – инжекционен разтвор 250 mcg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки, плюс игла за инжектиране (оп. 1 бр.). ●**Ovitrelle®** (Merck Serono S.p.a.) – лиофилизирана прахообразна субстанция 250 mcg във флакони, плюс разтворител 1 ml (оп. по 1, 2 и 10 бр.). Препаратите се *съхраняват* в хладилник при температура от 2 до 8 °C на защитено от светлина място. Те не трябва да замръзват. ▲ Ovitrelle съдържа *хорионгонадотропин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология*. Има същата аминокиселинна последователност като тази на човешкия уринарен хорионгонадотропин. Ovitrelle се свързва и стимулира трансмембрания рецептор на овариалните theca и granulosa клетки, който е общ и за LH.

Показания: а) Жени, подложени на *суперовулация (стимулация на овулацията)* преди прилагане на асистиран репродуктивен технологи (АРТ), като *in vitro* оплождане (IVF). В този случай Ovitrelle се прилага, за да предизвика крайната фаза на фоликулна зрялост и лутеинизация след стимулиране на фоликулния растеж. б) За предизвикане на овулация и лутеинизация при *ановулаторни или олигоовулаторни пациентки*, след стимулиране на фоликулния растеж.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При жени, подложени на *суперовулация* преди прилагане на АРТ като IVF, 250 mcg (≈ 6500 UI) Ovitrelle се инжектират *подкожно* 24 до 48 h след последното прилагане на FSH или когато е постигната оптимална стимулация на фоликулния растеж. При *ановулаторни или олигоовулаторни пациентки* Ovitrelle се инжектират *подкожно* 250 mcg (≈ 6500 UI) 24 до 48 h след постигане на оптимална стимулация на фоликулния растеж. На пациентките се препоръчва да имат полов контакт в деня на прилагането на Ovitrelle и на следващия ден. Преди започване на лечение с Ovitrelle трябва да се установят причините за безплодие на двойката и да се оценят евентуалните противопоказания за бременност. Партньорите трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия, тумори на хипофизата и хипоталамуса, и ако е необходимо да се приложи подходящо специфично лечение. При пациентки с клинично значими системни заболявания, при които бременността може да доведе до влошаване на здравословното състояние, са нужни специални предпазни мерки, преди прилагане на Ovitrelle. При пациентки, подложени на овариална стимулация, съществува повишен риск от развитие на синдрома свръхстимулация на яйчниците (ССЯ), дължащ се на развитие на множество фоликули. ССЯ може да се превърне в значимо усложнение, характеризиращо се с големи, склонни към руптура овариални кисти, и наличие на асцит, свързан с нарушения на кръвообращението. ССЯ, дължащ се на овариална хиперстимулация, може да се избегне като се прекрати приложението на hCG. Пациентките трябва да се въздържат от coitus или да използват бариерни контрацептивни методи в продължение поне на 96 h. При всички пациентки преди започване и по време на самото лечение трябва внимателно да се проследяват серумните стойности на естрадиол и яйчниковата реакция. Рискът от развитие на гроздовидна бременност в резултат на IVF, е свързан с броя на заместените ембриони. При пациентки, подложени на индукция на овулацията, броят на многоплодните бременности и раждания (предимно на близнаци) е по-висок, в сравнение с този при естествено зачеване. За да се намали рискът от ССЯ и многоплодна бременност, се препоръчват ултразвукови изследвания и проследяване на серумните естрадиолови нива. При ановулаторни пациентки рискът от ССЯ се увеличава при серумен естрадиол над 1500 pg/ml (5400 pmol/l) и повече от три фоликула с диаметър 14 mm. При АРТ има повишен риск от ССЯ при серумни естрадиолови нива над 3000 pg/ml (11 000 pmol/l) и ≥20 фоликула с диаметър ≥12 mm. Ако стойностите на естрадиола са над 5500 pg/ml (20 000 pmol/l) и при наличие на ≥40 фоликула, може да се наложи на спиране на приложението на hCG. При ановулаторни пациентки както и при жени, подложени на АРТ, честотата на спонтанните аборти е по-голяма, в сравнение с тази при естествените зачевания, но е сравнима с честотата при жени с други фертилитетни проблеми. При лечение с Ovitrelle е възможна минимална стимулация на щитовидната функция, но нейната клинична значимост не е изяснена. Ovitrelle може да се прилага самостоятелно от пациентките само при условие, че те са добре обучени и имат достъп до съвети от специалист.

Локални НЛР: Болка в мястото на инжектиране. **Системни НЛР:** Главоболие, умора; повръщане, гадене, болка в корема, диария; ССЯ; депресия, раздразнителност, безпокойство. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества; тумори на хипофизата и хипоталамуса; уголемяване на яйчниците или киста, която не се дължи на поликистозно заболяване на яйчниците; гинекологично кървене с неизяснен произход; карцином на яйчниците, матката или млечната жлеза; извънматочна бременност през последните 3 мес.; тромбоемболично заболяване в активна форма, бременност, кърмене. Ovitrelle не трябва да се използва, ако в следните случаи не се постигне ефективно повлияване: първична овариална недостатъчност; малформации на гениталиите, непозволяващи развитието на бременност; постменопаузални жени.

FOLLITROPIN ALFA – INN (ATC код: G03GA05)

●**Bemfola® 75 IU/0.125 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 75 IU/0.125 ml в предварително напълнена писалка (= 5,5 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
●**Bemfola® 150 IU/0.25 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 150 IU/0.25 ml в предварително напълнена писалка (= 11 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
●**Bemfola® 225 IU/0.375 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 225 IU/0.375 ml в предварително напълнена писалка (= 22 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ●**Gonal F® 75 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 75 UI (= 5,5 mcg FSH) с разтворител 1 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gonal-F® 150 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 150 UI (= 11 mcg FSH) с разтворител 1 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gonal-F® 300 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 300 UI (= 22 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). ●**Gonal-F® 450 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 450 UI (= 33 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). ●**Gonal-F®**

900 UI (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 900 UI (= 66 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). **●Gonal-F® 1050 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 1050 UI (= 77 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▼ Представлява човешки фоликулстимулиращ хормон (h-FSH), получен от генетично модифицирани овариални клетки на китайски хамстер. Субкутанната и интрамускулната бионаличност на препарата е 70%. При многократно приложение на Gonal-F стабилни плазмени концентрации се измерват след 3–4 дни. ▲ Gonal-F стимулира развитието на зрели граафови фоликули.

Показания: За стимулиране развитието на фоликулите и овулацията у жени с хипоталамично-хипофизарна дисфункция, олиго- или аменорея (пациентките отначало получават clomifene); за предизвикване на мултифоликуларна стимулация при жени, подложени на суперовулация в рамките на програма за асистирана репродукция.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Gonal F се инжектира s.c. или i.m. Разтворът за инжектиране се приготвя *ex tempore*. При жени с олиго- или аменорея, дължащи се на хипоталамично-хипофизарна дисфункция, препаратът се инжектира ежедневно. При менструиращи жени лечението започва в първите 7 дни на цикъла с ДД 75–150 UI. ДД Gonal F може да бъде увеличавана или намалявана през интервали от 7–14 дни с 37,5–75 UI, за да се получи достатъчна, но не ексцесивна овариална стимулация. В случай, че след 4 седмично приложение пациентката не реагира, лечението се преустановява. При получаване на оптимална овариална реакция 24–48 h след последната инжекция Gonal F еднократно мускулно се инжектира hCG в доза до 10 000 UI, като на двойката се препоръчва да има сексуален контакт на следващия ден. *При жени, подложени на суперовулация в рамките на асистирана репродукция*, лечението започва на 2-ия или 3-ия ден от менструалния цикъл с ДД 150–225 UI. Приложението продължава до достигане на достатъчно развитие най-малко на 3 фоликула, като ДД Gonal F се адаптира към пациентката и може да достигне до 450 UI. За инициране на крайната фаза на узряването на фоликула трябва 24–48 h след последната инжекция Gonal F да се инжектира еднократно мускулно hCG в доза до 10 000 UI.

Взаимодействия: Едновременно приложение на Gonal F с кломифен може да доведе до увеличаване на фоликуларната реакция, а агонистите на GnRH могат да я намалят. Преди започване на лечение с Gonal F трябва да бъдат установени причините за инфертилитета на двойката. Пациентките трябва да се изследват за хиперпролактинемия, тумори на хипофизата и хипоталамуса, хипотиреоидизъм, недостатъчност на надбъбречната жлеза. Честотата на многоплодна бременност при асистирана репродукция зависи от броя на трансферираните яйцеклетки/ембриони. Не могат да се изключат артериални тромбоемболии.

Нежелани реакции: Синдром на свръхстимулация, проявяващ се с абдоминални болки, придружени от гадене, повръщане, увеличаване на т.м.; много рядко – увеличение на яйчниците със задръжка на течности в коремната или гръдната кухина, тромботични явления (в такива случаи лечението се прекратява). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Gonal F; бременност, лактация; тумори на хипофизата или хипоталамуса; първичната овариална недостатъчност; уголемяване на яйчниците, овариални кисти; вагинално кървене с неизяснена етиология; carcinoma ovarii, carcinoma uteri, carcinoma mammae; фиброзни тумори на матката; изменения в половите органи, които правят бременността невъзможна.

FOLLITROPIN BETA – INN (АТС код: G03GA06)

●Puregon® (NV Organon) – инжекционен разтвор 50 и 100 UI/0,5 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); лиофилизирана субстанция по 50, 75 и 150 UI в ампули с разтворител (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.); инжекционен разтвор в патрон 300 UI/0,36 ml и 900 UI/1,08 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа човешки *фоликулостимулиращ хормон* (rhFSH). Puregon съдържа човешки *фоликулостимулиращ хормон* (rhFSH), който е получен чрез рекомбинантна ДНК технология. В молекулата на Puregon е възпроизведена аминокиселинната последователност на нативния FSH. ▼ *Субкутанната и интрамускулната бионаличност на Puregon® е 77%, t_{max} е 12 h, а терминалният му t_{1/2} – 40 h.* Поради забавеното елиминиране на препарата ТПК се достигат 24–40 h след неговото инжектиране. При повторно прилагане на една и съща доза плазмените концентрации са около 1,5–2 пъти по-високи в сравнение с тези, измерени след еднократно приложение. ▲ Puregon® стимулира развитието на зрели граафови фоликули. Неговият ефект е по-силен този на урофолитропина и FSH от друг произход (напр. получен от урина).

Показания: Инфертилитет, свързан с ановулация (вкл. яйчникова поликистоза); контролирана суперовулация в програми за асистирана репродукция – екстракорпорално оплождане/пренасяне на ембриони (IVF/ET), пренасяне на гамети в маточните тръби (GIFT), интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ICSI) и др.

Рискова категория за бременността: X.

Приложение: Puregon се прилага в по-ниски дози от тези на препаратите, съдържащи FSH, получени от урина. Дозировката трябва да се индивидуализира, да се съчетае с ултразвуков контрол и мониториране на плазменото ниво на естрадиола. При *ановулация* лечението започва с ДД 50 UI, инжектирани най-малко в 7 последователни дни. Ако не се получи овариален отговор, ДД се повишава до установяване на доминантен фоликул с ултразвукови размери 18 mm и/или плазмени концентрации на естрадиола от 1000 до 3000 pmol/l. В повечето случаи това се постига с приложение на Puregon в продължение на 7–14 дни. След това третирането с Puregon се прекратява и се предизвиква овулация с човешки хорионгонадотропин, инжектиран мускулно в доза от 5000 до 10 000 UI. За получаване на *контролираната овариална хиперстимулация* Puregon се инжектира подкожно в по-високи дози (от 100–150 UI през първите 4 дни и ПД 100–300 UI през 6–12 дни). При установяване най-малко на 3 фоликула с размери 16–20 mm и естрадиолови нива от 1000 до 1300 pmol/l се инжектират 5000 до 10 000 UI hCG и яйцеклетките се изтеглят след 30–35 h. Преди започване на лечението е необходимо е да се направи преглед за изключване на анатомични генитални аномалии. Необходимо е да бъдат изключени също ендокринни заболявания на щитовидната жлеза, надбъбреците или хипофизата. По време на терапията регулярно се провежда ултразвуков контрол на развитието на фоликулите и се измерват плазмените нива на

естрадиола. В отделни случаи е възможно рязко увеличаване на плазмените концентрации на естрадиола (>2 пъти в 2–3 последователни дни). При установяване на овариална хиперстимулация приложението Puregon незабавно се прекратява. В такива случаи не се препоръчва забременяване и не се прилага hCG.

Взаимодействия: Кломифен засилва фоликуларните ефекти на rhFSH, а агонистите на GnRH ги намаляват.

Нежелани реакции: Симптоми на леко изразена хиперстимулация – СЧ оплаквания, гадене, диария, болки в гърдите, леко до умерено увеличение на яйчниците; рядко – овариална хиперстимулация, застрашаваща живота на пациентката (големи овариални кисти със склонност към руптури, асцит, хидроторакс, увеличаване на т.м., тромбоемболични усложнения). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Puregon; бременност, кърмене; тумори на хипофизата или хипоталамуса; първичната овариална недостатъчност; уголемяване на яйчниците, овариални кисти; вагинално кървене с неизяснена етиология; рак на яйчниците, матката или гърдата; фиброзни утеринни тумори; изменения в половите органи, изключващи бременност.

FOLLITROPIN DELTA – INN (ATC код: G03GA00)

● **Rekovelle®** (Ferring Pharmaceuticals A/S) – инжекционен разтвор 12 mcg/0,36 ml в един пълнител (картридж) плюс три инжекционни игли; инжекционен разтвор 36 mcg/1,08 ml в един пълнител (картридж) плюс шест инжекционни игли; инжекционен разтвор 72 mcg/2,16 ml в един пълнител (картридж) плюс девет инжекционни игли за писалки за инжектиране. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има подожна бионаличност около 64% и терминален полуживот от 24 до 40 h. ▲ Recovelle е рекомбинантен човешки FSH. Най-важният ефект от неговото парентерално приложение е развитието на няколко зрели фоликула.

Показания: Контролирана овариална стимулация за развитие на множество фоликули у жени, подложени на АРТ (например *in vitro* оплождане) или цикъл на ICIS.

Приложение: Recovelle се инжектира *подкожно*. Дозировката му се определя индивидуално с цел да се получи отговор от страна на яйчниците, свързан с по-благоприятен профил на безопасности ефикасност, така че да се избегне синдромът на овариална хиперстимулация. Продуктът се дозира в mcg. Схемата на прилагане е специфична за Recovelle и неговата дозировка е неприложима към други гонадотропини. При първия цикъл на лечение индивидуалната ДД се определя въз основа на серумната концентрация на антимюлеровия хормон (AMH) при жената и нейната т.м. в kg. Дозата трябва да се базира на резултати от определянето на AMH през последните 12 мес., измерени чрез диагностичния тест на Roche: ELECSYS AMH Plus имунологичен тест. Нужно е индивидуалната ДД да се поддържа през целия период на стимулиране. При жени с AMH < 15 pmol/l ДД Recovelle е 12 mcg, независимо от т.м. При жени с AMH ≥ 15 pmol/l ДД Recovelle се намалява от 0.19 до 0.10 mcg/kg в зависимост от повишаването на AMH (дадено в таблицата). Дозата трябва да се закръгли до най-близките 0.33 mcg, за да съвпадне със дозироващата скала на писалката на инжектиране. За прецизно изчисляване на дозата на Recovelle, теглото на пациентката трябва да се измерва непосредствено преди започване на стимулацията, без връхна дреха и обувки.

Таблица G3. Дозирание на Recovelle

AMH	< 15 pmol/l	15–16 pmol/l	17 pmol/l	18 pmol/l	19–20 pmol/l	21–22 pmol/l	23–24 pmol/l	25–27 pmol/l	28–32 pmol/l	33–39 pmol/l	≥ 40 pmol/l
Фиксирана ДД Recovelle	12 mcg	0.19 mcg	0.18 mcg	0.17 mcg	0.16 mcg	0.15 mcg	0.14 mcg	0.13 mcg	0.12 mcg	0.11 mcg	0.10 mcg

Лечението с Recovelle стартира на ден 2 или ден 3 от началото на менструалното кървене и продължава до адекватно развитие на фоликулите (≥ 3 фоликула ≥ 17 mm), което се наблюдава обикновено до деветия ден от лечението (но варира от 5-ия до 20-ия ден). Инжектира се ЕД от 250 mcg рекомбинантен човешки хорионгонадотропин или 5 000 IU човешки хорионгонадотропин за предизвикване окончателно узряване на фоликулите.

При следващите цикли на лечение ДД Recovelle трябва да се поддържа или изменя според овариалния отговор на пациентката спрямо предишния цикъл. Ако пациентката е имал адекватен овариален отговор при предишния цикъл, без развитие на овариална хиперстимулация, се прилага същата ДД. В случай на недостатъчен овариален отговор обаче, ДД при следващия цикъл трябва да се увеличи с 25 или 50%, в зависимост от степента на наблюдавания отговор. От друга страна, в случай на овариален хиперотговор при предишния цикъл, ДД в следващия цикъл трябва да се намали с 20 или 33%. При пациентки, които са развили овариална хиперстимулация или са били изложени на риск от такъв синдром при предишния цикъл, ДД за следващия цикъл е с 33% по-ниска от дозата, използвана по време на цикъла, през който е настъпила овариалната хиперстимулация или рискът от нея. МДД Recovelle е 24 mcg.

Нежелани реакции: Главоболие, сънливост, замаяване, гадене, повръщане, диария или запек, болка в таза, овариална хиперстимулация, умора, промени в настроението, повишена чувствителност или болка в гърдите, вагинален кръвоизлив. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, хипоталамични или хипофизни тумори, поликистозни яйчници, гинекологични кръвоизливи с неясен произход, carcinoma ovarii, рак на матката или гърдата; първична овариална недостатъчност, несъвместими с бременност малформации на репродуктивните органи или маточни фиброзни тумори.

HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPHIN – INN (ATC код: G03GA02)

● **Menogon®** (Ferring GmbH) – прах 75 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 2 ml разтворител в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Menopur®** (Ferring GmbH) – прах за инжекционен разтвор по 75, 600 и 1200 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 5 бр.). ● **Menotrophin LG®** (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах за

инжекционен разтвор по 75 и 150 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр. плюс 1 игла за разтваряне и 1 игла за i.m. инжектиране). ● **Meriofert®** (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах по 75 и 150 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Meriofert PFS®** (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах по 75 и 150 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Merional®** (IBSA – Institut Biochimique SA) – прах за инжекционен разтвор по 75 и 150 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Menotropins** (USAN). ▲ Менотропините съдържат FSH и LH в съотношение 1:1. Получават се от *урината на жени в менопауза*. По-дългият полуживот на FSH в сравнение с LH е причината да проявява предимно фоликулостимулиращо действие на менотропиновите препарати. При жените менотропините стимулират развитието и узряването на фоликула, с което се повишава продукцията на естрогени. Така се подпомага пролиферацията на ендометриума, имплантацията и нидацията на оплодената яйцеклетка. При мъжете менотропините стимулират сперматогенезата.

Показания: Жени с *инфертилитет*, дължащ се на хипоталамична хипофизарна недостатъчност; *амеорея*, синдром на Chiari-Frommel, синдром на Argonz Del Castillo, синдром на Sheenan, лутеална недостатъчност; за стимулиране на сперматогенезата у мъже хипоталамично-хипофизарна недостатъчност, хипогонадизъм и хипогонадотропен евнухидизъм, олигоспермия, някои форми на азооспермия.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) *За индукция на овулацията* лечението с препарата се провежда, докато нивата на естрогените и големината на доминиращия граафов фоликул покажат, че пациентката е в овулативна фаза (естрогени в плазмата 1 до 3 pmol/l); естрогени в урината от 180 до 514 nmol/24 h; цервикален индекс ≥ 8 пункта (по Insler). Не се препоръчва прилагането на менотропини повече от 10 до 12 последователни дни. Съществуват различни схеми. Според една от тях лечението започва на 4-ия или 5-ия ден след една спонтанна менструация или индуцирана хеморагия. Препаратът се инжектира ежедневно мускулно по 75 IU/24 h в продължение на 9 до 12 дни или докато се получи адекватна големина на фоликула, определяна чрез ежедневен контрол на нивото на естрогените или посредством ултразвук. Ако не се наблюдава очакваният резултат, лечението може да продължи с два пъти по-висока ДД или да бъде прекъснато. На 24-ия или 28-ия час след последната инжекция менотропин се прилага еднократно хорионгонадотропин в доза 10 000 IU i.m. Овулацията настъпва обикновено след 32 до 48 h. (2) При мъже лечението започва с инжектиране на 2000 до 5000 IU хорионгонадотропин i.m. 2 до 3 пъти седмично, за да се осигури адекватна маскулинизация. Това може да продължи 4 до 6 мес. Ако резултатът е изключително от андрогенен тип, се прилагат три пъти седмично по 75 IU менотропини и два пъти седмично по 2000 IU хорионгонадотропин. Това лечение трябва да бъде съобразено с биологичния цикъл на сперматогенезата (около 90 дни) и следователно да се провежда без прекъсване 3 до 4 мес. Ако след 4-месечно лечение пациентът не покаже повишена сперматогенеза, терапията може да бъде продължена със 150 IU Pergonal 3 пъти седмично и с 2000 IU хорионгонадотропин два пъти седмично. Продължителността е ≥ 3 мес. По време на лечението е необходимо да се проследява спермограмата поне веднъж месечно.

При *жени* препаратът трябва да се прилага в добре адаптирани дози, за да се предотврати развитието на овариална дисфункция или многоплодна бременност. Необходимо е клинично и ендокринологично изследване ежедневно по време на цялото лечение и две седмици след приключването му. Опасността от проява на реакции на свръхчувствителност се повишава след последващото приложение на хорионгонадотропин. При установяване на много високи нива на естрогени в кръвната плазма или клинични данни за овариална свръхстимулация лечението с менотропини и хорионгонадотропин се прекратява. При *млади мъже* по време на лечение на хипогонадизъм и хипогонадотропен евнухидизъм е нужен внимателен клиничен и ендокринологичен контрол, за да се предотврати преждевременно и свръхнормално развитие на гонадите.

НЛР при жени: Локална реакция на мястото на инжектирането, понякога придружена с повишаване на температурата и ставни болки. **НЛР при мъже:** Гинекомастия. **Противопоказания при жени:** Бременност, стерилитет (несвързан с недостатъчност в развитието на фоликулите с изключение на пациентки, които са подложени на *in vitro* оплождане), овариални кисти, гинекологични кръвотечения с неуточнена етиология, хипергонадотропна овариална недостатъчност, хиперпролактинемия, дисфункция на щитовидната жлеза и надбъбреците, карцином на яйчниците, ендометриума или млечните жлези, тумори на хипофизата или хипоталамуса. **Противопоказания при мъже:** Преждевременен пубертет, дисфункция на щитовидната и надбъбречните жлези; тумори на хипофизата или хипоталамуса, карцином на простатата.

UROFOLLITROPIN – INN (ATC код: G03GA04)

● **Bravelle® 75** (Ferring GmbH) – прах 75 UI и разтворител за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 5 и 10 бр.).

● **Fostimon®** (Ibsa Farmaceutici Italia Srl) – прах 75 и 150 UI и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ▼ Представява *човешки фоликулостимулиращ хормон (hFSH)*, получен от урината на жени в менопауза. Метаболизира се в около 90% в черния дроб. Елиминирането му протича в две фази. Плазменият полуживот на първата фаза е 4 h, а на втората е 70 h. Метаболизира се в около 90% в черния дроб. ▲ Стимулира растежа и узряването на фоликулите и засилва естрогенната продукция.

Показания. Използването на FSH, последвано от приложение на хорионгонадотропин, е показано за *индукция на овулация* при пациентки с нарушено хормонално равновесие. При последното плазмените нива на LH са неадекватно и абнормно повишени в сравнение с нивото на FSH. Целта на лечението е за няколко дни с помощта на индивидуализирано дозиране на урофолитропин да се постигне узряване на един граафов фоликул, след което с приложението на хорионгонадотропин да се предизвика овулация. Препаратът се използва още при поликистозен

овариален карцином, аменорея, ановулаторни цикли, лутеална инсуфициенция с повишено LH/FSH съотношение, при *in vitro* фертилизация/пренасяне на ембриона (IVT/ET), пренасяне на оплодени яйцеклетки вътре в маточните тръби (GIFT) и интрацитоплазмено инжектиране на сперма (ICSI).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се мускулно. (1) За *индукция на овулацията* лечението протича в две фази. През първата урофолитропин се инжектира от 75 до 150 UI/24 h. Узряването на фоликула се контролира чрез определяне на нивата на естрогените в кръвта или урината. Клиничното изследване включва измерване на базалната температура, определяне на цервикалната слуз и измерване на големината на доминиращия фоликул чрез ултразвуков метод. Препаратът се прилага докато се установи, че пациентката се намира в предовулаторна фаза (плазмени естрогени 1.1 до 3 pmol/ml, естрогени в урината 180 до 514 pmol/24 h), среден диаметър на доминиращия фоликул ≥ 18 mm; цервикален индекс ≥ 8 пункта (по Insler). Не се препоръчва приложението на урофолитропин по-дълго от 10 до 12 последователни дни. През втората фаза, за да се предизвика овулация, един ден след последната инжекция урофолитропин мускулно се инжектират 5000 до 10 000 UI хорионгонадотропин. Овулацията обикновено настъпва 32 до 48 h по-късно. В случай на неуспех на следващия ден се инжектира отново хорионгонадотропин, но не трябва да се прилагат повече от три инжекции в три последователни дни. Ако въпреки установена овулация не настъпи бременност, лечението се повтаря по същата схема в продължение най-малко на още два цикъла. При продължителен неуспех може да се проведе лечение с по-високи дози, но при стриктен ендокринологичен и ултразвуков контрол. МДД урофолитропин е 600 UI i.m. (2) За *индукция на мултиплено зреене на фоликули в рамките на програма за изкуствено оплождане in vitro* в първата фаза се инжектират 150 до 300 UI/24 h урофолитропин, докато се достигне удовлетворяващо мултиплено узряване на фоликулите. При едновременно приложение на хорионгонадотропин дозировката на урофолитропин се намалява. Във втората фаза се предизвиква овулацията чрез еднократно инжектиране на 5000 до 10 000 UI хорионгонадотропин.

Нежелани реакции: Повръщане, уртикариални обриви, повишена чувствителност на гърдите, болка в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Бременност, преждевременна менопауза, неовулаторен стерилитет, хиперпролактинемия, дисфункция на щитовидната жлеза, овариални карциноми, тумори на хипофизата и хипоталамуса. Преди започване на лечение с FSH трябва да се изяснят фертилитетните възможности на партньора.

G03GB Синтетични овулационни стимуланти

CLOMIFENE – INN (ATC код: G03GB02)

● **Clostilbegyt®** (Egis Pharmaceuticals Public Limited Company) – таблетки 50 mg (оп. 10 бр.). ▲ Кломифен е синтетично нестероидно средство – *естрогенен антагонист*. Той се свързва с цитозолния естрогенен рецептор и предотвратява свързването на естрогените; прекъсва обратната връзка с аденохипофизата, *стимулира продукцията на гонадотропини, особено на FSH*, и по този механизъм *стимулира овулацията*.

Показания: Ановулаторни нарушения в менструалния цикъл от централен произход, инфертилитет, вторична аменорея и олигоменорея от различен произход; аменорея, свързана с приемане на орални хормонални контрацептиви; галакторея, олигоспермия, синдрома на Stein–Loventhal, синдрома на Chiari–Frommel. Кломифен е неефективен при първична хипофизарна или овариална недостатъчност.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: При *ановулаторни нарушения* лечението започва от 5-ия ден на цикъла с 50 mg p.o. в продължение на 5 дни. Овулацията настъпва между 11-ия и 15-ия ден на цикъла. Ако овулацията не настъпи, трябва да се проведе втори курс с клонифен. В този случай се започва също от 5-ия ден на следващия цикъл, но препаратът се прилага в двойно по-големи дози – 50 mg/12 h в пет последователни дни. Ако и след втория курс с клонифен не настъпи овулация, може да се проведе трети петдневен курс с доза 150 mg/24 h. Максималната курсова доза клонифен за един петдневен цикъл е 750 mg. При *аменорея, предизвикана от хормонални контрацептиви*, препаратът се прилага по 50 mg дневно 5 дни. При *олигоспермия* клонифенът се приема в ДД 50 mg в продължение на 6 седмици.

Нежелани реакции: При *предозиране* се наблюдават световъртеж, главоболие, повръщане, депресия, отпадналост, безсъние, затлъстяване, гастралгии, зрителни смущения, засилване на кръвотечението, кистозно увеличение на яйчниците (предимно при синдрома на Stein–Loventhal), алопеция, дерматит, двуплодна бременност, микционни смущения. **Противопоказания:** Бременност, чернодробни заболявания, кисти и неоплазми на яйчника, хипофизарни функционални нарушения, кръвотечения; водачи на моторни превозни средства и лица, работещи на големи височини (поради смущения в зрението, които са временни, но могат да се развият при терапия с клонифен).

G03H Антиандрогени

G03HA Антиандрогени, самостоятелно

BICULATAMIDE (вж. гл. L02BB)

CYPROTERONE – INN (ATC код: G03HA01)

● **Androcure®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 50 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Androcure Depot®** (Bayer Pharma AG) – маслен разтвор 300 mg/3 ml с депо ефект в ампули (оп. 3 бр.). ● **Androterone®** (ITC Farma s.r.l.) – таблетки 50 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Cyproterone Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 100 бр.).

Показания: *Мъже* – за понижаване патологично повишена сексуалната активност; неоперабилен РПЖ (след или без предшествашо хирургично лечение); *жени* – тежки симптоми на андрогенизиране; *деца* – идиопатична преждевременна полова зрялост.

Приложение: *За потискане на либидото при сексуални отклонения* у мъже препаратът се назначава *орално* от 50 до 100 mg два пъти на ден. ПД в този случай е 25 mg/12 h. Премаването на ПД, както и спирането на ципротерон се извършва постепенно, като през няколко седмици ДД се намалява с 25 mg. *За потискане на либидото при сексуални отклонения може да се използва и депо-формата.* Тя се инжектира дълбоко мускулно по 300 mg веднъж на 10 до 14 дни. При незадоволителен ефект тази доза може да се удвои. Обратно, при добър терапевтичен резултат се прави опит за намаляване на дозата като се удължават постепенно интервалите между инжекциите. Необходимо е продължително поддържащо лечение с ципротерон ацетат с цел да се получат стабилни терапевтични ефекти. При *неоперабилен РПЖ* препаратът се приема *орално* от 100 до 150 mg два пъти на ден. Таблетките се приемат с малко течност след хранене. За същата цел може да се използват и депо-ампулите ципротерон. При неоперабилен РПЖ след отстраняване на тъкан от тестисите препаратът се инжектира мускулно в доза 300 mg/14 дни, а без такава операция – по 300 mg/7 дни.

Противопоказания: Бременност, лактация, чернодробни заболявания, иктер, синдром на Дубин-Джонсън и Ротор, предшествващи или съпътстващи чернодробни тумори, тежки депресивни състояния, тежък ЗД, тромбоемболии, сърповидноклетъчна анемия.

ENZALUTAMIDE (вж. гл. L02BB)

FLUTAMIDE (вж. гл. L02BB)

G03HB Антиандрогени и естрогени

CLIMEN® (АТС код: G03HB01) (Bayer Wiemar GmbH und Co.KG; Bayer Pharma AG; Schering AG) – 11 бели и 10 розови филм-таблетки (оп. 1x21 бр. и 3x21 бр.). *Белите филм-таблетки* съдържат само по 2 mg естрадиол, а *розовите* – по 2 mg естрадиол и 1 mg ципротерон (антиандроген с прогестагенни свойства).

Показания: Като субституираща хормонална терапия при климактерични разстройства, за профилактика на остеопороза и ССЗ в постменопаузата, при естрогенна недостатъчност след овариектомия по повод на неонкологични заболявания, първична и вторична аменорея.

Приложение: Climen се приема *ежедневно орално* от 5-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл, като се започва с белите филм-таблетки. След 7 дни пауза триседмичният курс се повтаря.

Нежелани реакции: Напрежение в гърдите, промени в телото, повдигане, промени в либидото, главоболие, понижено настроение. **Противопоказания:** Бременност, лактация, жълтеница, тумори на черния дроб, тромбози, сърповидноклетъчна анемия, нарушена липидна обмяна, херпесни инфекции, тежък ЗД, тежка БН.

ETHINYLESTRADIOL & CYPROTERONE (АТС код: G03HB01)

• **Chloe®** (Zentiva a.s.) – жълто-оранжеви филмирани таблетки 21 бр. и бели (плацебо) таблетки 7 бр. (общо в оп. по 28 или 3 x 28 бр.). Жълто-оранжевите таблетки съдържат по 2 mg ципротерон ацетат и 35 mcg етинилестрадиол. • **Diane® 35** (Bayer Pharma AG) – обвити таблетки, съдържащи 35 mcg етинилестрадиол и 2 mg ципротерон ацетат (оп. по 21 и 63 бр.). • **Melleve®** (Medico Uno Worldwide) – обвити таблетки, съдържащи 35 mcg етинилестрадиол и 2 mg ципротерон ацетат (оп. по 21, 61 и 126 бр.). ▲ Ципротерон е антиандрогенен. Той конкурентно блокира андрогенните рецептори в мастните жлези и космените фоликули и намалява симптомите на андрогенизация у жената. Освен това притежава известна гестагенна активност (потиска овулацията и инхибира продукцията на гонадотропини). Етинилестрадиолът е естроген. Той засилва ановулаторния ефект на ципротерона.

Показания: Андрогензависими заболявания у жени (acne papulopustulosa, acne nodulocystica, alopecia androgenica, хирзутизъм), орална хормонална контрацепция на жени, показали симптоми на андрогенизация.

Приложение: Лечението започва от 1-ия ден на менструалния цикъл (1-ви ден на кървенето). Прилага се орално по 1 таблетка дневно в продължение на 21 дни. Прави се пауза от 7 дни, през която настъпва менструално-подобно кървене. На 28-ия ден започва нов лечебен курс с препарата. Лечението на тежките форми на акне продължава около 6 мес. Лечението на андрогенната алоpecia и хирзутизъм продължава около 1 г. При липса на терапевтичен резултат към лечението с Diane може да се добави ципротерон.

Взаимодействия: Лекарствата ензимни индуктори (рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) засилват метаболизма на хормоните, съдържащи се в Diane и намаляват плазмените им концентрации. По време на лечение не се прилагат други хормонални контрацептивни средства.

Нежелани реакции: Чувство на напрежение в гърдните жлези, намалено либидо, увеличаване на т. м., гадене, междуменструално кървене, главоболие, хипертензия, хлоазма. **Противопоказания:** Тежки УЧФ, чернодробни тумори, синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor, склонност към тромбообразуване, сърповидно-клетъчна анемия, тумори на млечната жлеза и матката, ендометриоза, тежък захарен диабет, хиперлипидемия; herpes gestationis, отосклероза, бременност, лактация; мъже.

G03X Други полови хормони и модулатори на половата система

G03XA Антигонадотропини и подобни лекарства

☞ Синтетичният стероид *danazol*, ендогенните андрогени, естрогените и прогестеронът инхибират секрецията на GnRH. Само прогестеронът обаче проявява този ефект в дози, в които не повлиява забележимо периферните тъкани.

АНТИГОНАДОТРОПНИ ЛЕКАРСТВА

Аналози – антагонисти на GnRH: Cetrorelix, Ganirelix

Аналози – агонисти на GnRH: Buserelin, Goserelin, Leuprorelin (Leuprolide), Nafarelin, Triptorelin

Непептидни антагонисти на GnRH: Danazol

DANAZOL – INN (ATC код: G03XA01)

● **Danol*** – капсули 200 mg (оп. по 100 бр.). ▲ Danazol е синтетичен стероид, който *потиска* секрецията на GnRH, респ. на LH и FSH. След прекратяване на прилагането му нормалната хормонална функция се възстановява.

Показания: Ендометриоза, бенигнени неоплазми на млечната жлеза; първична менорагия, предменструален синдром; гинекомастия и други ендокринни нарушения, при които с потискането на LH и FSH се очаква постигане на терапевтичен ефект; наследствен ангионевротичен оток; първичен преждевременен пубертет.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: На възрастни danazol се предписва орално в ДД 200–800 mg, разделени на 2–4 приема. При ендометриоза се започва с 400 mg дневно, като терапията продължава 6 мес., рядко – по-дълго. При *доброкачествени* заболявания на млечната жлеза ДД е 300 mg, а курсът на лечение е 3–6 мес. При *първична менорагия* и *предменструален синдром* danazol се предписва в ДД 200 mg в продължение на 3 мес. При мъже с *гинекомастия* се препоръчва ДД 200–600 mg. За лечение на *вроден ангиоедем* началната ДД е 600 mg, като тя се намалява постепенно до ПД 200 mg/24 h. При деца единствената индикация за приложение на danazol е *ранният пубертет*. В този случай препаратът се предписва в ДД 100–400 mg.

Предупреждения: Във високи ДД danazol инхибира овулацията, но в ниски не я повлиява. Затова по време на терапия с danazol трябва да се използват механични противозачатъчни средства. Преди започване на лечението трябва да се изключат бременност, карцином на млечната жлеза, карцином на простатата. Danazol не трябва да се приема по време на бременност поради възможен андрогенен ефект върху женския фетус. Препоръчва се лечението да започва от първия ден на менструалния цикъл. При аменорея трябва да се направи тест за бременност. По време на лечението е необходимо периодически проследяване на чернодробната функция.

Взаимодействия: Danazol засилва ефекта на оралните антикоагуланти.

Нежелани реакции: *Андрогенни* – акне, себорея, задръжка на течности, умерен хирзутизъм, намаление на бюста, загубяване на гласа, увеличаване на т.м., рядко – алопеция. *Хипоестрогенни* – зачервяване на лицето, повишено изпотяване, вагинит, нервност, емоционална лабилност, аменорея. *Други НЛР* – тромбоцитопения, повишаване нивата на серумните трансминази, мускулни крампи, кожни обриви. **Противопоказания:** Бременност, лактация, порфирия, РМЖ, кървене от гениталиите (до изключване на карцином); карцином на простатата; тежки увреждания на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция; ЗД; свръхчувствителност към danazol или някоя от неговите съставки.

G03XB Модулатори на прогестероновите рецептори

MIFEPRISTONE – INN (ATC код: G03XB01)

● **Mifegyn®** (Exelgyn) – таблетки 200 mg (оп. по 1, 3, 15 и 30 бр.). ● **Mifepristone Linepharma®** (Linepharma International Ltd) – таблетки 200 mg (оп. по 1 и 30 бр.). ▲ *Mifepristone* е *антупрогестаген*. Той се конкурира с прогестерона за еднoименните рецептори и потиска неговите ефекти. По време на бременност сенситизира миометриума към контракции като индуцира действието на простагландините, а също така предизвиква омекване и разширение на маточната шийка. Максимален *абортивен ефект* се постига, ако простагландините се приложат 36 до 48 h след мифепристон.

Показания и приложение на Mifegyn®: (1) За *медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност*: а) до 49 дни от началото на аменореята мифепристон Mifegyn® се приема перорално като ЕД от 600 mg (респ. 3 таблетки Mifegyn® по 200 mg), последвана след 36 до 48 h от прилагане на PG₁ аналог (misoprostol – 400 mcg p.o. или gemeprost – 1 mg per vaginam); б) между 50-ия и 63-ия ден от началото на аменореята се приемат еднократно 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) перорално, последвани след 36 до 48 h от прилагане на утеротоничен простагландинов аналог (мизопроствол 0.4 mg перорално или гемепрост 1 mg интравагинално). *Алтернативно може да се използва мифепристон в доза 200 mg като ЕД, последвана след 36 до 48 h от вагиналното приложение на гемепрост в доза 1 mg.* (2) За *размекване и разширяване на collon uteri преди хирургично прекъсване на бременността през първия триместър* се приемат 200 mg мифепристон, последвана след 36 до 48 h (но не по-късно!) от хирургично прекъсване на бременността. (3) За *подготовка за действието на утеротонични простагландинови аналози при прекъсване на бременност по медицински причини след първия триместър* се приемат 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) орално като ЕД, последвана след 36 до 48 h от прилагане на утеротоничен простагландинов аналог, като тази процедура може при необходимост да се повтаря толкова често, колкото е необходимо. (4) За *предизвикване на родилна дейност при вътрематочна смърт на фетуса при пациентки, при които не може да се използват простагландини или окситоцин*, се приемат орално в два последователни дни по 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) като ЕД. Родилната дейност трябва да се предизвика по обичайните методи, ако тя не е започнала до 72-ия час след приемане на първата доза мифепристон.

Показание и приложение на Mifepristone Linepharma®: За лекарствено прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност до 63 дни от началото на аменореята се приемат еднократно перорално 200 mg Mifepristone Linepharma® (тази доза не трябва да се превишава!), последвано след 36 до 48 h от интравагинално приложение на 1 mg gemeprost (PG₁ аналог). Необходимо е бременната да бъде информирана за: а) за необходимостта от комбинирана терапия с простаглантин аналог, който се прилага при второ посещение; б) необходимост от контролен преглед (3-то посещение) в рамките на 14 до 21 дни след приема на Mifepristone Linepharma, за да се провери дали изхвърлянето на ембриона е пълно; в) непренебрежимия риск от евентуален неуспех, който повелява използването на друг метод за прекъсване на бременността.

Предупреждение: За медикаментозно прекъсване на бременността антипрогестагенът мифепристон в комбинация с PG₁ аналози може да се предписва и прилага от медицински специалисти само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответните държави. Метабоизмът на мифепристон се осъществява при участие на CYP3A4, поради което неговата активност е възможно да бъде повлияна от ензимни инхибитори (кетоназол, итраконазол, кларитромицин) или индуктори (фенитоин, фенобарбитал) на същите изоензими. Липсват клинични данни за използване на мифепристон при жени под 18 г.

Нежелани реакции: С честота над 10% – главоболие, гадене повръщане, диария, болки в корема, много чести контракции или спазми на матката (в часовете след приема на простагландин), вагинално кървене, умора, втрисане, замаяване; с честота от 1% до 10% – продължително кървене след аборт, ендометрит, напрежение в гърдите, загуба на съзнание; с честота от 0,1% до 1% – инфекция, горещи вълни, хипотензия, кожни обриви, сърбеж, хеморагичен шок, салпингит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към мифепристон и/или простагландини, хронична надбъбречна недостатъчност, фармакотерапевтично неовладяна бронхиална астма, наследствена порфирия, непотвърдена посредством ултразвуков или биотест бременност, бременност след 63-ия ден, съмнения за извънматочна бременност.

MIFEPRISTONE & MISOPROSTOL (ATC код: G03XB51)

● **Medabon®** (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) – комбинирана опаковка от пет таблетки, включваща 1 перорална таблетка от 200 mg Mifepristone и 4 влагалищни таблетки по 0.2 mg Misoprostol със *синергичен абортивен ефект*. ▲ *Mifepristone* (ATC код: G03XB01) е синтетичен стероид, притежаващ антипрогестеронова и антиглюкокортикоидна активност. Той се конкурира с прогестерона за едноименните рецептори и потиска неговите ефекти. По време на бременност мифепристон сенсibiliзира миометриума към контракции като индуцира действието на простагландините, а също така предизвиква омекване и разширение на маточната шийка. Максимален *абортивен ефект* се постига, ако простагландините (в случая мизопростал) се приложат 36 до 48 h след мифепристон. *Misoprostol* (ATC код: G02AD06) е синтетичен аналог на PGE₁, притежаващ утеротонична активност. Предизвиква контракции на миометриума и релаксира маточната шийка, като улеснява разтварянето на collum uteri и изхвърлянето на ембриона. Действието на мизопростал започва около 20 min след неговата влагалищна апликация, като маточните контракции се засилват непрекъснато в продължение на около 4 h. През това време пациентката трябва да е хоспитализирана и внимателно наблюдавана.

Показания: За лекарствено прекратяване на развиваща се вътрематочна бременност до 63 дни от началото на аменореята при жени над 18 г.

Приложение: Отначало се приема перорално еднократно 200 mg мифепристон (= 1 таблетка). След 36 до 48 h по-късно дълбоко във влагалището се въвеждат 0.8 mg мизопростал (= 4 вагинални таблетки: по две таблетки от всяка страна на маточната шийка във влагалищния свод). Пациентката трябва да остане легнала поне в продължение на 30 min. Ако малко след поглъщане на таблетката мифепристон пациентката повърне, тя трябва своевременно да уведоми лекаря.

Предупреждение: Медабон може да се предписва и прилага от медицински специалисти само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответните държави. Пациентките трябва да бъдат информирани за възможните НЛР, вкл. *риск от евентуален неуспех* при 4.7 до 7.8% от случаите, налагащ *хирургично завършване на аборт*. Възможно е да възникне *продължително влагалищно кървене* (средно от 3-ия ден от приема на мифепристон до 3 седмици), което може да изисква хирургично почистване на матката. Макар и рядко са възможни *инфекциозни усложнения*. Затова в периода от 13-ия до 21-ия ден от приема на мифепристон са провеждат регулярни контролни гинекологични и други прегледи (вкл. с ултразвук). *Не е проучвана ефективността и безопасността на Medabon при жени под 18 г.*

Противопоказания: Бременност, непотвърдена от гинекологичен преглед, ултразвуково образно изследване или биотестове; бременност след 63-ия ден от началото на аменореята; потвърдена или подозирана извънматочна бременност; анамnestични данни за алергия към простагландини или някое от помощните вещества на таблетките (силициев диоксид, царевично нишесте, целулоза, повидон, магнезиев стеарат, хипромелоза); неуспешно фармакотерапевтично контролирана тежка бронхиална астма; наследствена порфирия; ХБН.

ULIPRISTAL ACETATE – INN (ATC код: G03XB02)

● **Esmyna®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 5 mg (оп. 28 бр.). ▲ Улипристал модулира (видоизменя) прогестероновата активност. Той намалява размера на миомите (неракови фиброзни тумори на матката), спира или отслабва менорагията, облекчава болезнените усещания в областта на таза и подобрява хематологичния статус на пациентката преди операцията.

Показания: За интермитентно облекчаване на умерени до тежки болестни симптоми, дължащи се на миоми у възрастни жени преди достигане на менопауза, при които е необходимо оперативно лечение.

Приложение: По 5 mg в един орален прием на ден в продължение на 12 седмици. По преценка на лекаря тримесечният курс може да бъде повторен. Лечението следва да започва винаги през първата седмица от менструалния цикъл. Максималната продължителност, при която в условията на клинични изпитвания е бил приеман улипристал, е 120 дни (респ. 4 тримесечни терапевтични курса).

Предупреждения и предпазни мерки: По време на терапията с улипристал следва да се използва надежден бариерен метод за предпазване от бременност. В първите 10–12 дни от терапията менорагията значително отслабва и дори спира. В случай, че това не настъпи, е нужен гинекологичен преглед. Обикновено менструацията се възобновява 4 седмици след прекратяване приема на продукта.

Нежелани реакции: Главоболие, вертиго, гастралгия, гадене, акне, обилно потене, артралгия, миалгия, яйчникова киста, болки в долната част на корема (таза), менорагия, напрегнатост и/или болки в гърдите, горещи вълни, отоци, умора, хиперхолестеролемия, тревожност, промени в настроението, замайване, епистаксис, ксеростомия, спиналгия, незадържане на урина, повишаване на т.м., астения (много рядко). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към улипристал, рак, деца.

G03XC Селективни модулатори на естрогеновите рецептори (SERM)

OSPEMIFENE – INN (АТС код: G03XC05)

● **Senshio®** (Shionogi Ltd) – филмирани таблетки 60 mg (оп. по 56 и 168 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Оспемифен е SERM. Той избирателно стимулира вагиналните естрогенови рецептори и облекчава симптомите на вулвовагинална атрофия. Оспемифен не стимулира същите рецептори в матката и гърдите и няма канцерогенен ефект.

Показания: Вулвовагинална атрофия при пациентки в менопауза, които не са кандидати за локална естрогенова терапия.

Приложение: Препоръчаната орална ДД е 60 mg в един прием по време на хранене по едно и също време на деня.

Нежелани реакции: Най-често срещаните НЛР с честота от 1 до 10% включват развитие на вулвовагинална кандидоза, топли вълни, мускулни спазми, обриви. **Противопоказания:** Анамнеза за РМЖ или други видове рак, ендометриална хиперплазия, тромбози, флебит на дълбоките вени, бременност.

RALOXIFENE – INN (АТС код: G03XC01)

● **Raloxa®** (Synthon BV) – филм-таблетки 60 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 70, 84, 100 и 120 бр.).
● **Raloxifene Teva®** (Teva BV) – филм-таблетки 60 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). Ралоксифен е селективен естрогенен рецепторен модулатор (SERM): той действа като агонист на естрогенните рецептори в костите и ССС и като антагонист на естрогенните рецептори, локализирани в glandula mammae и матката. Предизвиква дозозависимо повишаване на остеобластната активност и намаляване на остеокластната активност.

Показания: Предотвратяване развитието на остеопороза в постменопаузални жени.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: ДД е 60 mg в един орален прием. Необходимо е периодична радиологична оценка на костната плътност.

Нежелани реакции: Гръдни болки, мигреноподобно главоболие, депресия, безсъние, треска, обриви, горещи вълни, повдигане, диспепсия, повръщане, флатуленция, гастроентерит, повишение на т.м., мускулни крампи, артралгия, миалгия, синусит, фарингит, кашлица, ларингит, вагинит, цистит. **Противопоказания:** Активно тромбоемболично заболяване, повишена чувствителност към ралоксифен, бременност.

G04 УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

CYSTINOL AKUT® (АТС код: G04B) (Schaper & Brummer GmbH & Co.KG) – обвити таблетки (оп. 30 бр.). Всяка таблетка съдържа от 238,7 до 297,5 mg стандартизиран сух екстракт (екстрагент 60% етанол) от листата на *мечо грозде*. Полученият екстракт съответства на 70 mg *хидрохинони*, изчислени като **арбутин**. Хидрохиноните действат антибактериално спрямо *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus strains*, *Candida albicans*. Фитопродуктът е показан като адювантно средство при възпалителни заболявания на ДПП. При пациенти над 18 г. се прилага орално в доза 2 таблетки/8 h след хранене в продължение на 7 дни. За 1 г. са възможни до 5 лечебни курса. *Противопоказан* при УЧФ, бременност, кърмене, деца.

G04BC Уролитолитични препарати

ROWATINEX® (АТС код: G04BC00) (Rowa-Vagner GmbH & Co.KG) – капсули (оп. 30 бр.). В 1 капсула има: алфа-пинен – 24.8 mg, бета-пинен – 6.2 mg, камфен – 15 mg, цинеол (евгенол) – 3 mg, фенхол – 4 mg, борнеол – 10 mg и анетол 4 mg. Rowatinex съдържа *терпени*, които са липидоразтворими и лесно се резорбират. Те подобряват бъбречния кръвоток и повишават диурезата. Увеличават уринната концентрация на колоиди и *предотвратяват образуването на бъбречни конкременти*. Имат известен *спазмолитичен ефект* върху пикочните пътища, във връзка с което *улесняват елиминирането на конcrementите*. Rowatinex се назначава при нефролитиза и бъбречни колики в доза по 1 капсула 3 до 4 пъти на ден 30 min *преди хранене*. Противопоказан е при свръхчувствителност към някоя от съставките.

URALYT-U® (АТC код: G04BC00) (Madaus GmbH) – гранули с лимонен аромат, съдържащи 2,4 g калиево-натриев хидроген цитрат в полипропиленови флакони по 280 и 2800 g (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка). Препаратът е показан за *разтваряне на уратни конкременти*. Гранулите се приемат разтворени в чаша вода. Обичайно ДД е 4 мерителни лъжички (около 10 g) гранули на ден, разделени в 3 приема след хранене. Сутрин се изпива 1 мерителна лъжичка гранули, на обяд – 1 и вечер 2. Уринното рН трябва да е в границите на 6,2–6,8. При по-ниски стойности ДД се увеличава с половин мерителна лъжичка, а при по-високи стойности тя се намалява с толкова. За предотвратяване на рецидиви от калциеви конкременти ДД е 2 или 3 мерителни лъжички, еднократно вечер.

G04BD Лекарства, прилагани при често уриниране и инконтиненция

OXYBUTYNIN – INN (АТC код: G04BD04)

● **Driptane®** (Abbott Products SAS) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Оксибутинин има М-холинолитично и пряко (миотропно) спазмолитично действие. Той премахва спазмите и намалява тонуса на стомаха, червата, жлъчните пътища, матката, уретерите и пикочния мехур. Разхлабва m. detrusor, увеличава обема му и намалява неговата дисфункция.

Показания: Неврогенна или идиопатична дисфункция на пикочния мехур и enuresis nocturna при деца над 5 г., възрастни и ПНВ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На деца се предписва по 2,5 mg/12 h орално, като при необходимост дозата може постепенно да бъде увеличена до 5 mg/8 h. При enuresis nocturna последната доза се приема непосредствено преди лягане. При възрастни се назначава по 5 mg от 2–4 пъти на ден, а при ПНВ – от 2,5 до 5 mg/12 h.

Нежелани реакции: Атропиноподобни странични ефекти, вкл. retentio urinae. **Противопоказания:** Глаукома, СЧ обструкция, паралитичен илеус, мегаколон, тежък язвен колит, миастения, ДХП, обструктивна уропатия, кръвоизливи, деца <5 г.

SOLIFENACIN SUCCINATE – INN (АТC код: G04BD08)

● **Asolfena®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Karesol®** (Helm AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Lanivasin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Osofamat®** (Medico Uno Worldwide Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Otaza®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Solifenacin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Solifenacin Medica®** (Медика АД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Truzor®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Vesicare®** (Astellas Pharma d.o.o.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.); перорална суспензия 0,1% 150 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ● **Vesisol®** (GL Pharma GmbH) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Zevesin®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▲ Солфенацин е компетитивен блокер главно на М3-холинергичните рецептори в m. detrusor vesicae urinariae, поради което действа спазмолитично върху пикочния мехур.

Показания: Симптоматична терапия на retentio urinae и/или увеличена честота на микционни позиви, наблюдавани особено у пациентки със синдром на свръхактивен пикочен мехур. Продуктът подобрява значително качеството на живот.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При възрастни, вкл. ПНВ, препоръчаната ДД е 5 mg (= 1 таблетка или 5 ml 0,1% разтвор) в 1 орален прием. При необходимост ДД може да се удвои. Таблетките се поглъщат цели с течности преди или след хранене. Около 81% от пациентите продължават терапията без НЛР до 12 мес. Преди започване на терапията е нужно да се изключат други възможни причини за често уриниране (сърдечна или БН, уроинфекция).

Нежелани реакции: Дозозависима ксеростомия при 11 до 22% от пациентите. **Противопоказания:** Retentio urinae с тежки СЧ оплаквания (вкл. токсичен мегаколон), ДХП, myasthenia gravis, тесноъгълна глаукома; пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане, свръхчувствителност към хемодиализа; комедикация с мощни инхибитори на CYP3A4 (кетоконазол, бифосфонати); вродена непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактаза, малабсорбция на глюкоза-галактоза; деца.

TOLTERODINE – INN (АТC код: G04BD07)

● **Detrusitol®** (Pfizer Enterprises SARL) – филм-таблетки по 1 и 2 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Tolterodin Accord** (Accord Healthcare Ltd) – капсули с удължено освобождаване по 2 и 4 mg (оп. по 7, 14, 28, 56, 60 и 90 бр.). ▲ Има М-холинолитично действие с известна избирателност по отношение на пикочния мехур.

Показания: Хиперфункция на пикочния мехур с чести позиви за уриниране; incontinentio urinae.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: От 1 до 2 mg/12 h орално. Терапевтичният ефект се развива след 4–12-седмична терапия.

Нежелани реакции: Ксеростомия, ксерофтальмия, зрителни смущения, обстипация, главоболие, парестезии. **Противопоказания:** Хиперплазия на простатната жлеза, тесноъгълна глаукома, myasthenia gravis, улцерохеморагичен колит, деца.

TROSPIUM – INN (АТC код: G04BD09)

●**Inkontan®** (Pharmazeutische Fabrik Montevit GmbH) – обвити таблетки по 15 и 30 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ●**Spasmo-lyt®** (Madus GmbH) – обвити таблетки 20 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▲ Trosipium е кватернерно производно на нортропана поради което притежава предимно периферно М-холинолитично действие. Проявява спазмолитичен ефект върху гладките мускули на урогениталния и СЧТ. Освен това може да потисне секрецията на бронхиалните, потните и слюнчените жлези, а също – да наруши акомодацията на очите. Не преминава ХЕБ и не повлиява ЦНС.

Показания: Детрузорна нестабилност или детрузорна хиперрефлексия с често уриниране и incontinentio urinae.

Приложение: Приема се по 20 mg (= 1 обвита таблетка) 2 пъти на ден. При пациенти с КК от 8 до 30 ml/min препоръчаната дозировка е 20 mg/24 h или 20 mg/48 h. Таблетките се поглъщат с 200 ml вода преди хранене (на празен стомах). Курсовете на лечение продължават 3–6 мес.

Взаимодействия: Trosipium потенцира действието на лекарства, притежаващи М-холинолитична активност (ТЦА, МАОИ, Н₁-блокери от I поколение, много невролептици, амантадин, хинидин, дизопирамид*). Той засилва тахикардичното действие на бета-адреномиметиците и атропина. Намалнява ефикасността на лекарства с прокинетична активност (напр. метоклопрамид).

Нежелани реакции: Ксеростомия, мидриаза, акомодационни нарушения за близко виждане, повишаване на ВОН констипация, задръжка на урина, тахикардия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Trosipium, retentio urinae, ДХП, стриктура на уретрата, глаукома, тахикардия, myasthenia gravis, тежък улцерозен колит, токсичен мегаколон, КК под 10 ml/min, деца < 12 г.

G04BE Лекарства, повлияващи сексуалната (вкл. еректилната) дисфункция

➤ **ЕРЕКТИЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ** е основна причина за импотентност у мъжете. Нейният *произход* може да бъде съдов (вазогенен), ендокринен (нерядко диабетогенен), неврогенен, психогенен. При пациенти с атеросклероза, неконтролирани АХ и ЗД проблемът се среща 1,5–4 пъти по-често и обикновено има вазогенен характер. Той е по-чест с 15–20% у дългогодишните пушачи и мъжете с наднормена т.м. Злоупотреба с алкохол също води до еректилни проблеми. Според гениялния У. Шекспир *“Алкохолът увеличава желанието, но затруднява изпълнението”*.

➤ **Фармакогенна импотенция** могат да предизвикат тиазидни и други диуретици, СГ, антидислипидемични лекарства, бета-блокери, клонидиноподни лекарства, резерпин, ганглиоблокери, антипсихотици, антидепресанти, анксиолитици, седативни и сънотворни лекарства, морфиномиметици, антиобезни лекарства, амфетамин*, ГКС, естрогени или гестагени, цитостатици. Сравнително малък брой случаи на *намалено либидо и импотентност* при двата пола се дължат на **хиперпролактинемия**, която се повлиява благоприятно с *бромокриптин*, приложен орално в ДД 5–10 mg. При импотентност у мъже, свързана с **намалена плазмена концентрация на тестостерон**, са показани андрогени. Поради възможни НЛР на съвременните лекарства, повлияващи благоприятно еректилната дисфункция, най-добре е тяхното предписване да се извършва от *сексолози и андролози*. Лекарят трябва да прецени състоянието на ССС на пациента, тъй като съществува известна степен на риск, свързан със сексуалната активност.

(1) Блокери на PDE5

AVANAFIL – INN (АТС код: G04BE10)

●**Spedra®** (Menarini International operations Luxembourg S.A.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Блокира PDE5.

Показания: Еректилна дисфункция при *възрастни мъже*.

Приложение: Препоръчва се в доза 100 mg, приета орално 15 до 30 min преди очаквана сексуална активност. ДД варира от 50 до 200 mg.

Нежелани реакции: Назофарингит, сезонна алергия, подагра, безсъние, преждевременна еякулация, психомоторна свръхактивност, тахикардия, стенокардия, хипертензия, ксеростомия, гастрит, диария, болки в корема, обриви, миалгия, мускулни крампи, полалурия, спонтанна ерекция, генитален сърбеж, астения, повишение на пламените нива на PSA, хиперкреатинемия, фебрилитет. **Противопоказания:** Комедикация със силни инхибитори на CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин) или органични нитрати; пациенти с животозастрашаваща аритмия, миокарден инфаркт или мозъчен инсулт през последните 6 мес; хипотензия (артериално налягане под 90/50 mm) или хипертензия (> 170/100 mm), нестабилна стенокардия, конгестивна СН от клас 2 или по-висока; свръхчувствителност към продукта.

SILDENAFIL – INN (АТС код: G04BE03)

●**Amfidor®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ●**Balcoga®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ●**Ecriten®** (Jelfa Pharmaceutical Co SA) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 4, 10, 12 и 20 бр.). ●**Enafilzil®** (Sigillata Ltd.) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Eroton®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1 или 4 бр.). ●**Potenza®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – *таблетки за дъвчене* по 25, 50 и 100 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Rosytone®** (Actavis Group PTC ehf.) – *таблетки за дъвчене* по 25, 50 и 100 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Silaxa®** (Medico Uno Pharma Kft) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**SildeHexal SF®** (Sanoz d.d.) – *диспергиращи се в устата филмирани таблетки* по 25, 50 и 75 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 и 28 бр.). ●**Silden®** (Софарма АД) – филмирани таблетки по 50 и 75 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ●**Sildenafil Ajanta Pharma®** (Ajanta Pharma UK Ltd) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 4 бр.). ●**Sildenafil Medana®** (Medana Pharma SA) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ●**Sildenafil Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Sildenafil Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки

по 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 28 бр.). ● **Sildenafil Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 24 и 36 бр.). ● **Silegria®** (Екофарм Груп АД) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Taxier®** (Zentiva a.s.) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ● **Viagra®** (Pfizer) – филм-таблетки по 50 и 100 mg в алуминиеви блистери. (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Vigrande®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg в алуминиеви блистери. (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ▼ След орално приложение има бионаличността 41%. Sildenafil и основният му метаболит – N-деметилсилденафил, имат СПП 96%. N-деметилсилденафилът притежава около 50% от блокиращата активност на родителското съединение върху PDE5. Този метаболит претърпява по-нататъшен метаболизъм и има $t_{1/2}$ 4 h. Sildenafil се екскретира под форма на метаболити в 80% с жлъчката и фекалиите и 13% с урината. ▲ *Афродизиаичният ефект* на продукта се дължи на *блокиране на PDE5*, разграждаща cGMP в кавернозните тела на половия член. Ефектът на препарата се проявява след около 25 min (12–37 min) и продължава няколко часа. Алкохолът и храна, богата на мазнини, забавят развитието на този ефект. От обичайните дози систоличното и диастоличното артериално налягане се понижават едва с 8 mm, респ. 5 mm Hg. Sildenafil има над 4000 пъти по-голяма селективност към PDE5 в сравнение с PDE3 (изоензим, участващ в контрола на сърдечните контракции чрез разграждане на цАМФ) и само 10 пъти по-голяма селективност в сравнение с PDE6 (изоензим участващ във фототрансдукционния път в ретината).

Показания: Еректилна дисфункция у мъже, намиращи се в подходяща за сексуално стимулиране обстановка. Има данни, че силденафил води до *задебеляване на ендометриума*, което може да се окаже полезно *при жени, подложени на суперовулация* в рамките на програма за асистирана репродукция.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Силденафил се назначава орално 1 h преди очакваната сексуална активност. Препоръчваната начална еднократна и ДД обикновено е 50 mg. МДД е 100 mg. При мъже с УБФ или УЧФ, а също при ПНВ се използват по-ниски ДД (25–50 mg).

Нежелани реакции с честота <1%: Главоболие, зачервяване на лицето, замаяване, диспепсия, назална конгестия, зрителни смущения (преходно цветно обагряне предимно в синьо, размазано зрение, отслабване на зрителната острота). При приемане по-често от един път на ден – миалгия и приапизъм. При *предозиране* се увеличава честотата и тежестта на НЛР. Може да се очаква още хипотензия и засилване на съществуваща миокардна исхемия. Приемането на силденафил в ДД >100 mg не увеличава афродизиаичния му ефект, а само повишава НЛР. В случаите на развитие на приапизъм и/или предозиране интракавернозно се инжектират алфа-адреномиметици в основата, респ. корена на члена. **Противопоказания:** ИБС, комедикация с органични нитрати (изодинитдинитрат, изодинитмононитрат, нитроглицерин, пентаеритритилтетранитрат); МСБ, АХ със стойности на артериалното налягане $\geq 170/110$ mm Hg, retinitis pigmentosa, СС недостатъчност; тежка бъбречна и ЧН; шофиране (в първите 8 h след приемане на препарата), ретинопатия.

TADALAFIL – INN (ATC код: G04BE08)

● **Cialis®** (Eli Lilly Export S.A.) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 4 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4 и 8 бр.). ● **Gerocilan®** (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 10, 12, 20, 28 и 30 бр.). ● **Quator®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 4, 8 и 56 бр.). ● **Tadalafil Generix®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Tadalafil Lilly®** (Eli Lilly Nederland BV) – филм-таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Tadalafil Mylan®** (Generics Ltd) – филм-таблетки по 2.5 mg (оп. по 28 и 56 бр.), 5 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.), 10 mg (оп. по 12 и 24 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4, 8, 12 и 24 бр.). ● **Tadalafil SPM®** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки по 5 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.), 10 mg (оп. по 4 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Vixantus®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки от 2.5 mg (оп. по 4 и 28 бр.), 5 mg (оп. по 4, 14, 28 и 30 бр.), 10 mg (оп. по 4, 8 и 12 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Zenavi®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 2, 4, 8, 12, 14 и 28 бр.). ▼ Има бърза резорбция след р.о. приложение, t_{max} 2 h, СПП 94%, $t_{1/2}$ 17.5 h. Скоростта и степента на резорбцията на продукта в СЧТ не се повлияват от храната и от времето на прием – сутрин или вечер. Тадалафилът има V_d 63 литра, което показва че се разпределя в тъканите. Метаболизира се предимно чрез CYP3A4. Основният циркулиращ метаболит е 13 000 пъти по-слабо активен в сравнение с тадалафил по отношение на PDE5. По-малко от 0,0005% от приетата ЕД тадалафил се екскретира със спермата на здрави индивиди. Tadalafil се екскретира предимно под форма на неактивни метаболити с фекалиите (61%) и с урината (36%). ▲ Tadalafil е селективен, обратим инхибитор на PDE5, разграждаща cGMP в гладката мускулатура на кавернозното тяло на половия член. PDE5 се открива още в съдовата и висцералната гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб, малкия мозък. Тадалафил е >10 000 пъти по-мощен инхибитор на PDE5, отколкото по отношение на PDE1, PDE2, PDE3 и PDE4 – ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тази селективност към PDE5, сравнена със селективността към PDE3 е важна, защото PDE3 е ензим, участващ в механизмите на сърдечните съкращения. Той е около 700 пъти по-мощен инхибитор по отношение на PDE5, отколкото PDE6 – ензим, който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. При клинични проучвания тадалафил е показал статистически значимо подобрение в еректилната функция и способността да се извърши успешен полов акт до 36 h след приема на ЕД, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен акт, в сравнение с плацебо, най-рано 16 min след прием на препарата.

Показания: Еректилна дисфункция от различен произход, са също за подобряване на физическия капацитет при пациенти с БАХ функционален клас II и III.

Приложение: Препоръчваната ЕД тадалафил по принцип е 10 mg, приета р.о. (несвързано с храненето) 20–30 min преди очакваната сексуална активност. При пациенти, при които от 10 mg тадалафил не се предизвиква подходящия ефект, може да се опита с 20 mg. За да бъде ефективен тадалафил, е необходима сексуална стимулация. Максималната препоръчителна честота на прием е 1 път на ден. Ежедневната употреба на тадалафил е строго неепоръчителна,

защото не е установена безопасността при неговото продължително ежедневено приемане и освен това, защото афродизиачната активност на препарата продължава повече от 24 h. При мъже в старческа възраст не се изисква промяна в дозирането на тадалафил. Промяна в дозата не е необходима и при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. При УЧФ ЕД е 10 mg. При мъже със ЗД не се изисква промяна в дозирането.

Взаимодействия: Тадалафил се метаболизира главно чрез CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 ketoconazole (200 mg/24 h p.o.) и ritonavir (200 mg/24 h p.o.) увеличават значително плазмените нива на тадалафил (ЕД 10 mg). Едновременната употреба с други CYP3A4 инхибитори (saquinavir, erythromycin*, clarithromycin, itraconazole или сок от грейпфрут) изисква внимание, тъй като може да се очаква, те да увеличат плазмените концентрации на тадалафил, а с това и неговите НЛР. Индукторът на CYP3A4 – рифампицин, намалява значително плазмените нива на тадалафил. Може да се очаква, че комедикацията с други индуктори на CYP3A4, (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine), също ще намали плазмените му концентрации. Тадалафил потенцира хипотензивния ефект на нитратите. Той не повлиява значимо плазмените нива на варфарин*. Не потенцира увеличението на времето на кървене, причинено от ацетилсалицилова киселина. Тадалафил потенцира хипотензивното действие на α_1 -блокери. При пациенти, получаващи съпътстващо антихипертензивно лечение, той в доза 20 mg може да индуцира намаление на артериалното налягане, което (с изключение на α_1 -блокери), е слабо и най-вероятно е клинично незначимо. Концентрацията на алкохол не се повлиява от съвместната употреба с taдалafil; 3 h след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрацията на taдалafil, но при някои мъже може да се наблюдава световъртеж или ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), хипотензия не се наблюдава, а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелната консумация на алкохол. Тадалафил увеличава оралната бионаличност на етинилестрадиола. Не повлиява теофилиновите ефекти.

Пациентите, които са имали ерекция, продължила ≥ 4 h, трябва да да потърсят незабавно лекарска помощ, защото пениалните тъкани се увреждат и може да се стигне до перманентна загуба на потентността. Афродизиачите, вкл. тадалафил, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анатомична пениална деформация (напр. ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, със заболявания, които могат да създадат предразположение към *приапизъм* (*сърповидно-клетъчна анемия, мултиплена миелома или левкемия*). Не е известно дали тадалафилът е ефективен при пациенти с увреждания на гръбначния стълб, както и при мъже, претърпели тазови операции или радикална, нещадяща нерва простатектомия. При пациенти, които приемат α_1 -блокери (doxazosin, grazosin) едновременно с тадалафил, може да се наблюдава симптоматична хипотензия. Затова не се препоръчва комбинирането на тадалафил с алфа-блокери. Необходимо е повишено внимание, ако тадалафилът се предписва едновременно с мощен CYP3A4 инхибитор (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole и erythromycin*), тъй като в тези случаи се повишават плазмените концентрации на афродизиача.

Нежелани реакции: С честота над 10% – главоболие (понякога продължаващо няколко часа), диспепсия; с честота от 1% до 10% – световъртеж, зачервяване на лицето, назална конгестия, спиналгия, миалгия; много рядко – повишена чувствителност към светлина, приапизъм (ерекция ≥ 4 h). **Противопоказания:** Комедикация с нитроглицерин или други органични нитрати; СН клас ≥ 2 по NYHA; неконтролирана хипотензия ($<90/50$ mm Hg); неконтролирана АХ; пациенти с мозъчен инсулт или ОМИ в рамките на последните 6 мес.; галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp, глюкозно-галактозна малабсорбция; повишена чувствителност към тадалафил, шофиране по време на неговото действие; лица под 18 г.

VARDENAFIL – INN (ATC код: G04BE09)

● **Levitra®** (Bayer AG) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ▲ Варденафил е *афродизиак* – *блокатор* на PDE5 от II поколение.

Показания: Ерекtilна дисфункция от различен произход.

Приложение: По 5–20 mg в подходяща (а не виртуална) обстановка. При пациенти над 60 г. МДД е 10 mg. Ефективността на препарата е много висока – над 77% още след първия прием и над 92%, ако се приема редовно в продължение поне на 2 седмици. Ерекtilният ефект на Levitara е бърз. Той се проявява 10–15 min след приема на таблетката и продължава до 6 h. Продуктът е доказал своята ефективност при мъже на възраст от 18 до 89 г. Може да се приема както от млади мъже, притеснени от половия акт, така също от ПНВ със съдови заболявания, вкл. ЗД. СС статус и/или ЗД на пациента трябва да са добре контролирани.

Нежелани реакции: Варденафил има добра поносимост. Рядко може да предизвика НЛР, подобни са на тези на Sildenafil по-горе.

2. Фитопрепарати и ХД

EROMAX® (Медикус Фарма) – капсули 475 mg (оп. 10 бр.). Всяка капсула съдържа цинков аспартат – 75 mg и фитоекстракти от цветен прашец – 50 mg, жен-шен – 40 mg, бабини зъби (*Tribulus terrestris*) – 40 mg, магарешки трън – 40 mg, клинавиче – 25 mg, трицветна теменуга – 40 mg, валериана – 30 mg, жълт кантарион – 50 mg, джинджирил – 25 mg, *G. biloba* – 20 mg и върбинка – 40 mg. Предизвиква разширяване на кръвоносните съдове в областта на малкия таз и външните полови органи. Повишава възбудимостта на центровете, които имат отношение към половия рефлекс. Еромах е ХД с *еротично стимулиращ ефект*. При мъже се препоръчва за увеличаване на либидото, силата и продължителността на ерекцията, а при жени за предовратяване на фригидност, хормонално безплодие, климактеричен синдром. Према се на гладно или с лека храна в доза 1 капсула 1 или 2 пъти дневно в продължение на ≥ 2 седмици.

EROMAX UNIVERSIAL® (Мирта Медикус) – капсули 475 mg (оп. 10 бр.). Бързо действащ *еротичен стимулант* със състав, подбен на Еромах. Представява ХД. Приема се по 1 или 2 капсули на ден с малко течност.

KAMASUTRA® (Borola) – таблетки, съдържащи по 5 mg *йохимбин*, 20 mg стандартизиран екстракт от *Gingko bilobae*, 30 mg цинков аспартат, 20 mg токоферол и 6 mg пиридоксин. ХД. Повишава либидото и спомага за преодоляване състоянието на импотентност у двата пола. Засилва чувствеността и сексуалното удоволствие. Йохимбинът предизвиква вазодилатация в областта на малкия таз и външните полови органи. Освен това повишава активността на гръбначно-мозъчните центрове, свързани с половия рефлекс. Биофлавоноидите на *G. bilobae* подобряват кръвооросването на мозъка и периферните съдове. Цинкът, токоферолът и пиридоксинът стимулират спермато- и овогенезата. На възрастни се назначава по 1 таблетка 1 до 2 пъти на ден.

LIDERIN® (Walmark) – таблетки (6 бр.). ХД за продължителна ерекция. Съдържа *пикногенол* 80 mg, *L-аргинин* 1814 mg и екстракт от *жен-шен* 150 mg. ДД за възрастни мъже: 3 таблетки ≥ 1 h преди контакта.

PERMEN (Walmark) – таблетки (оп. по 30 и 60 бр.). Всяка таблетка съдържа *L-аргинин* 166,7 mg, екстракт от *Tribulus terrestris* 250 mg и екстракт от *жен-шен* (*Panax ginseng*) 83,3 mg. ХД, подобряваща сексуалните функции на мъжа. Повишава еректилната способност (качеството и продължителността на ерекцията), ефективно въздейства върху либидото и сексуалното представяне. Пермен оказва положителен ефект върху сперматогенезата и подобрява оплодителната способност на мъжа. Приема се след хранене в доза 1 таблетка 2–3 пъти на ден продължително време.

POTENGA Sex Power Increase® – капсули (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща 400 mg *L-аргинин*, витамин D₃, магнезиев оксид, цинков оксид и растителни екстракти (от *Tribulus terrestris*, *Serehoa repens*, *тиква*) и др. Допринася за удължаване на ерекцията до 30 min. ДД: 1 капсула p.o.

TRIBESTAN® (АТС код: G04BX00) (Софарма АД) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 10 и 60 бр.). Получава се от надземната част на растението *трабузан* – *Tribulus terrestris* L. От стръковете на растението са изолирани *биофлавоноиди*, *стероидни сапонини* и *сапогенини*. Притежава *андрогенно* и *анаболно действие*, а изходната дрога – известна диуретична активност. При мъже с *понижено либидо*, *импотенция* и *безплодие* се препоръчва дозировка от 250 до 500 mg три пъти дневно, след хранене, в продължение най-малко на 90 дни. При необходимост лечебният курс може да се повтори. При жени с *енокринен стерилитет* се препоръчва Трибестан да се приема по 250 до 500 mg 3 пъти на ден в първите 12 дни от менструалния цикъл, като курсът на лечение може да се повтаря периодично до забременяване. При *диспротеинемия* препаратът се приема по 500 mg три пъти на ден ≥ 3 мес. На жени с *климактеричен* и *посткастрационен синдром* се назначава по 250 до 500 mg три пъти на ден около 3 мес. След подобряване на състоянието се преминава постепенно на ПД от 500 mg на ден в продължение на 12 до 24 мес.

TRIBESTAN plus® (Софарма АД) – филм-таблетки (оп. 30 бр.), съдържащи 100 mg Tribestan ($\geq 45\%$ фураностанолови сапонини), 50 mg стандартизиран сух екстракт от корени на *женшен* (8% гинсенозиди). Представява ХД с тонизиращо действие. Повлиява благоприятно имунната система и възстановителните процеси. Показан е за възрастни в състояние на *хроничен стрес*; *тежки* и *продължителни заболявания*; за повишаване на защитните сили на организма; след *тежки физически натоварвания*; *отслабена сексуална активност*. Приема се орално след хранене с достатъчно количество течност в ДД 3 до 6 таблетки.

TRIBESTAN VITA® (Софарма АД) – филм-таблетка (оп. 60 бр.), съдържащи 200 mg сух екстракт от *Tribulus terrestris* (съответстващ на 90 mg фураностанолови сапонини), 2500 UI ретинол и 25 UI токоферол. Представява ХД с общо тонизиращо действие, показана при *физическо* и *психическо натоварване*, *възrastови промени*, *обща слабост* и *безсилие*. На възрастни Tribestan vita се прилага по 1 таблетка дневно (обикновено сутрин) с достатъчно количество вода. Противопоказан е при *свръхчувствителност* към някоя от съставките на продукта, *бременност*, *лактация*, *деца*.

(3) Препарати, забавящи еякулацията

DAPOXETINE – INN (АТС код: G04BX14)

● **Priligy** (Berlin-Chemie) – филмирани таблетки по 30 и 60 mg (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Дапоксетин и два от метаболитите му проявяват *антидепресивна активност*, дължаща се на *селективно блокиране на серотониновия рецептор*. С това се свързва терапевтичният ефект на препарата при *преждевременна еякулация* у възрастни мъже (18 до 64 г.).

Показания: Еякулация, настъпваща за по-малко от 2 min латентно време във влагалището, *слаб еякулационен контрол* или *персистираща рекурентна еякулация* при минимален сексуален стимул преди, по време или малко след проникването и преди пациентът да е пожелал.

Приложение: Препоръчаната начална доза е 30 mg, приемана около 1 до 3 h преди сексуалната активност. Лечението не трябва да стартира с 60 mg! Дапоксетин не е предназначен за ежедневна употреба (а само ако се очаква сексуална активност). Той не следва да се приема по-често от 1 път в денонощие! Ако от 30 mg не е постигнат терапевтичен ефект и пациентът е показал добра поносимост към дапоксетин, дозата може да се удвои на 60 mg. *НЛР (особено синкоп и ортостатична хитония) обаче са по-чести при използване на по-голямата доза (60 mg).*

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, СН (II–IV степен по NYHA), AV блок, синдром на болния синусов възел, тежка ИБС, анамнеза за синкоп.

KAMAGRA® (Borola) – капсули (оп. 30 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа *L-аргинин* 250 mg, екстракт от кората на *Corynanthe yohimbe* 50 mg, екстракт от корените на *женшен* 150 mg и екстракт от надземната част на *Tribulis terrestris* 150 mg. Продуктът е показан при преждевременна еякулация. Приема се по 1 капсула след хранене 2–3 пъти на ден.

LIDOCAINE & PRILOCAINE (АТС код: N01BB20)

● **Fortcain®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.). Всеки флакон (контейнер) съдържа минимум 20 ЕД. ● **Lidocaine/Prilocaine Plethora®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.).

Показания: Ejaculatio praecox.

Приложение: Едно напръскване на glans penis със спрея преди половия акт. ЕД спрей съдържа 7,5 mg лидокаин и 2,5 mg прилокаин. Второ напръскване (втора ЕД) може да се използва не по-рано от 4 h след първата. МДД включва 3 ЕД през 4 h.

Нежелани реакции: Хипоестезия и парене в гениталната област на двамата партньори, еректилна дисфункция.

(4) Заместители на вагиналната слуз

GLEITGELEN® (Monatvit) – гел 100 g, съдържащ 10 mg хлорхексидин, глицерин, хидроксиметилцелулоза и ароматизирана вода (оп. 1 бр.). *Отстранява затрудненията при полови контакти, предизвикани от сухота на вагината* (коллапсозерозис) или след гинекологични операции, промени в периода на износване на плода, радиотерапия, жени в постменопауза на възраст между 40 и 50 г., след мамектомия, стресови ситуации. Гелът се отличава с *добра поносимост и водоразтворимост*. Той притежава *антисептичен ефект*, свързан със съдържанието на детергента хлорхексидин. Gleitgelen *замества естествената вагинална слуз*. Той *не е противозачатъчно средство*. Не съдържа мазнини и хормони. Може да се използва с презерватив. Не води до трайни зацепвания и лесно се отмива.

(5) Регулатори на вагиналната микрофлора

GYNOFLOR® (вж. гл. G01AX)

INTIMO HELP® (вж. гл. G02CX)

VAGILACT NTC® („Екофарм Груп“ АД) – вагинални таблетки (оп. 10 бр.), съдържащи млечнокисели бактерии (*Lactobacillus acidophilus*), млечна киселина и соеви изофлаволи. След вагинална апликация таблетките се разпадат за няколко минути като понижават вагиналното pH до 4–4,5 и спират растежа на патогенни микроорганизми. Препоръчва се да се прилага по 1 таблетка вечер в продължение на 10 дни.

G04BX Други урологични средства

URONT® (АТС код: G04BX00) („Витони – Ко 2008“ ЕООД) – уретрална емулсия от 12,5 g в полипропиленови туби тип „хармоника“ с апликаторен накрайник и отчупващ се връх (оп. по 1, 5 и 10 бр.). В 1 g емулсия има 0,4 mg дексаметазон и 20 mg лидокаин. Показан за профилактика на уретрални стриктури, образувани след инструментални трансуретрални процедури. При мъже в уретрата се инстилира около 10 g емулсия 2 до 3 пъти на ден. При жени количеството емулсия е значително по-малко поради по-късата уретра.

G04C Средства за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП)

G04CA Алфа-адренергични блокери

ALFUZOSIN – INN (АТС код: G04CA01)

● **Alfuzosine Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Azosin®** (Чайкафарма АД) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Xatral LP®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. 10 бр.). ▼ Оралната бионаличност на таблетките с удължено освобождаване е 100%. МПК се измерва след 9 h, СПП е 90%, а $t_{1/2}$ е 9,1 h. Алфузозин се метаболизира екстензивно в черния дроб предимно до фармакологично неактивни метаболити. Около 11% от приложената доза се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Алфузозин е *хиназолинов дериват* с постинапично α_1 -адреноблокиращо действие. В експерименти *in vitro* е доказана неговата селективност по отношение на същите рецептори в *glandula prostatica*. Алфа-блокадата облекчава интравезикуларната обструкция, намалява уретралното налягане и отстранява микционните смущения при ДХП. Препаратът подобрява параметрите на изпразване на пикочния мехур – повишава с 30% максималната скорост на струята, значително намалява налягането на m. detrusor и остатъчния обем на урината. Описаните *благоприятни уродинамични ефекти* на алфузозин подобряват симптомите от страна на долните пикочни пътища, както дразнещи (свързани с напълване на мехура), така и обструктивни (свързани с неговото изпразване). Алфузозин може да понижи слабо артериалното налягане.

Показания: Симптоматично лечение на микционните смущения при ДХП.

Приложение: По 10 mg (= 1 SR таблетка) на ден непосредствено след вечерното хранене. Таблетките се поглъщат цели с малко вода.

Взаимодействия: При едновременно приемане на алфузозин с АХЛ се изисква повишено внимание и евентуално намаляване на ДД на антихипертензивния препарат поради ортостатичен риск.

Нежелани реакции: СЧ нарушения – повдигане, гастралгия, диария; главоболие; по-рядко – ортостатична (позиционна) хипотензия, тахикардия, палпитации, гръдна болка, астения, сънливост, световъртеж (обикновено в началото на лечението), зачервяване на кожата, сърбеж, обрив, оток, ксеростомия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към алфузозин, ортостатична хипотензия, комедикация с други алфа-блокери, ЧН, КК < 30 ml/min, чревна оклузия.

DOXAZOSIN (вж. гл. C02CA)

DUTASTERIDE & TAMSULOSIN (ATC код: G04CA52)

● **Duodart™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – капсули, съдържащи тамсулозин 0,4 mg и дутастерид 0,5 mg, в полипропиленови флакони (оп. по 7, 30 и 90 бр.). ▲ Дутастерид е инхибитор на 5 α -редуктаза (превръщаща тестостерона в биологично активен дихидротестостерон), а тамсулозин блокира α_{1A} и α_{1D} -адреноцепторите. Около 75% от адреноцепторите в гладкомускулната част на простата, простатната част на уретрата и вътрешния сфинктер на пикочния мехур са α_{1A} . Комбинацията от тези лекарства с взаимно допълващи се механизми на действие бързо облекчава симптомите на остра уринна задръжка и намалява риска от оперативна намеса при пациенти с ДХП.

Показания: Умерено тежка до тежка симптоматика на ДХП.

Приложение: По 1 капсула дневно 30 min след едно и също хранене за деня.

Противопоказания: Жени, деца, юноши; данни за свръхчувствителност към съставките на продукта; анамнеза за ортостатична хипотония; тежко чернодробно заболяване, гинекомастия.

SILODOSIN – INN (ATC код: G04CA04)

● **Urorec®** (Recordati Ireland Ltd) – капсули по 4 и 8 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 90 и 100 бр.). ▲ Silodosin е *високо селективен алфа-1A-адренергичен блокер*.

Показания: ДХП при възрастни.

Приложение: Препоръчванта ДД е 8 mg 1 път на ден, приета по време на хранене, по едно и също време. При умерено УБФ се започва с 4 mg и при добра поносимост след 1 седмица може да се премине на 8 mg дневно.

Нежелани реакции: Замаяност, ортостатична хипотензия, назална конгестия, смущения в еякулацията, алергични прояви, гадене, ксеростомия, еректилна дисфункция. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

TAMSULOSIN – INN (ATC код: G04CA02)

● **Flosin®** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Fokusin®** (Zentiva k.s.) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Fokusin SR®** (Zentiva k.s.) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. по 10, 18, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Omnitoc® 0,4** (Astellas Pharma d.o.o.) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. 30 бр.). ● **Solesmin®** (Cipla UK Ltd) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tamsol® 0,4** (Gedeon Richer PLC) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Tamsudil® 0,4** („Актавис“ ЕАД) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Tanyz® 0,4** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули с модифицирано освобождаване 0,4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Tanyz® ERAS® 0,4** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Urimax® 0,4** (Медика АД) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Тамсулозинът има 100% орална бионаличност, СПП 99% и $t_{1/2}$ при многократно приемане 22 h. В *иновационната лекарствена форма OCAS* (орално контролирана абсорбционна система) тамсулозинът е включен в матрикс, представляващ *гел, който съдържа своя собствена водна среда, осигуряваща равномерна резорбция дори в колона*. С уникалната *гел-матриксна лекарствена форма* се поддържат постоянни ТПК на тамсулозин 24 h. В черния дроб тамсулозин се превръща във фармакологично активни метаболити. ▲ Около 70% от α_1 -адренорецепторите в човешката простата са α_{1A} -подтип. Тамсулозинът селективно блокира постсинаптичните α_{1A} -адренорецептори в гладката мускулатура на простатата, шийката на пикочния мехур и простатната част на уретрата; понижава гладкомускулния тонус и подобрява микцията. Терапевтичният му ефект се развива след 2 седмици. Броят на нощните уринирания става минимален и се увеличават часовете на непрекъснат сън, с което значително се подобрява качеството на живот.

Показания: Микционни смущения, свързани с ДХП.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Обикновено се предписва сутрин преди закуска в доза 0,4 mg p.o. При комедикация с други α_1 -блокери тамсулозинът може да се засили хипотензивният им ефект.

Нежелани реакции: Световъртеж, цефалгия, отпадналост, ортостатична хипотония, забавяне на еякулацията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към тамсулозин, тежка ЧН, анамнестични данни за ортостатична хипотония.

TAMSULOSIN & SOLIFENACIN (ATC код: G04CA53)

● **Vesomni®** (Astellas Pharma d.o.o.) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи по 0,4 mg тамсулозин и 6 mg солифенацин (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 56 бр.). Показан за овладяване на умерени до тежки признаци на съхранение (неотложно, засилена микция) и симптоми на изпразване, дължащи се на ДХП при мъже, отговарящи неадекватно на монотерапия. Предписва се в ДД 1 таблетка, без или със храна. Противопоказан е при повишена чувствителност към някоя от съставките; пациенти, подлежащи на хемодиализа; тежка бъбречна или ЧН, тежко СЧ заболяване, myasthenia gravis, тясноъгълна глаукома, анамнеза за ортостатична хипотония, комедикация с мощни CYP3A4 инхибитори.

TERAZOSIN – INN (АТС код: G04CA03)

● **Terazosin Accord*** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 1, 2 и 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). За лечение на лека до умерена АХ препаратът се приема орално в ДД от 2 до 10 mg в комбинация с други АХЛ. МДД е 20 mg. При обструкция на пикочния мехур на пациенти с ДХП се предписва от 5 до 10 mg в един прием на ден.

G04CB Инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктазата

DUTASTERIDE – INN (АТС код: G04CB02)

● **Avodart®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – капсули 0,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Caminard®** (Actavis Group PTC ehf) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Dutalan®** (GL Pharma GmbH) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.). ● **Dutasteride Cipla®** (Cipla Europe NV) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Dutasteride Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули 0,5 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 50 бр.). ● **Dutrys®** (KRKA, d.d. Novo mesto) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Quedute®** (Galenicum Health S.L.) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Оралната бионаличност на препарата е 60%, t_{max} 1–3 h, СПП >99,5%, C_{ss} 40 ng/ml (достига се след 6-месечно лечение), $t_{1/2\beta}$ е 3–5 дни. Дутастерид се метаболизира продължително време от CYP3A4 и 3A5. ▲ Той *понижава плазмените концентрации на циркулираща дихидротестостерон* чрез инхибиране на изоензимите 5 α -редуктаза – 1 и 2, които превръщат тестостерона в по-активен 5 α -дихидротестостерон. Понижаването на плазмените концентрации на дихидротестостерон е дозозависимо и след 1–2 седмично лечение то е съответно с 85% и 90% по-ниско в сравнение с изходните нива. Значимо намаляване размера на простатата е установено още на първия месец от започване на терапията, като то продължава до 24-ия месец ($p < 0,001$). Препаратът увеличава уринния ток (Q_{max}).

Показания: Умерено тежка до тежка ДХП.

Приложение: На възрастни (вкл. ПНВ) дутастерид се предписва р.о. в ДД 0,5 mg (= 1 капсула). Капсулите се поглъщат цели. Те могат да се приемат по време на хранене или на гладно. В много случаи подобрение настъпва още през първите седмици, но понякога са необходими до 6 мес. за достигане на терапевтичен ефект. При ПНВ не е нужна промяна в ДД. Не се очаква промяна в ДД и при бъбречно болни. Dutasteride има добра перкутанна резорбция, поради което жените, децата и подрастващите трябва да избягват контакт с повредени капсули, съдържащи препарата. Алфа-редуктазните инхибитори могат да намалят косопад и да индуцират окосмяване у лица с мъжки тип косопад (мъжка андрогенна алопеция). Серумни нива на **PSA (простатно-специфичен антиген)** са важен критерий при установяване на *carcinoma glandulae prostaticae*. Концентрации над 5 ng/ml изискват обсъждане и преоценка за извършване на биопсия на простатата. При пациенти с бенигна простатна неоплазия 6-месечната терапия с Dutasteride понижава плазмените нива на PSA с около 50% дори при наличие на простатен карцином. По тази причина при интерпретиране на изолирана стойност на PSA при мъже, лекувани с Dutasteride в продължение на ≥ 6 мес., стойностите на PSA трябва да се удвояват за сравнение с нормалните стойности на нелекувани пациенти. С този коректив се запазва чувствителността и специфичността на анализа на PSA и се съхранява неговата способност за диагностициране на карцином на простатата.

Взаимодействия: Продължителната комедикация с инхибитори на CYP3A4 и 3A5 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконзол) може да повиши плазмените нива на дутастерид.

Нежелани реакции: Импотентност (в около 6% от наблюдаваните случаи), потиснато либидо (3,7%), смущения в еякулацията (1,8%), гинекомастия (1,3%). Честотата на НЛР намалява с времето. **Противопоказания:** Жени, деца, пациенти с тежко УЧФ, свръхчувствителност към препарата или други блокери на алфа-редуктазата.

FINASTERIDE – INN (АТС код: G04CB01)

● **Enyde®** (Dr. Reddy's Lab. Ltd.) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ● **Finacon®** (Фармаконс АД) – филм-таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ● **Finasteride Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60 и 84 бр.). ● **Hyplafin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Penester®** (Zentiva a.s.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 15 и 30 бр.). ● **Proscar®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Има орална бионаличност 63%, $t_{1/2}$ 6 до 8 h и СПП 90%. ▲ Финастерид е *тестостеронов аналог*, инхибиращ чернодробната и тъканната 5 α -редуктаза, която превръща тестостерона в по-активен дихидротестостерон. Намалява дихидротестостерона в кръвта и простатата. Потиска стимулиращото му действие върху развитието на простатен аденом.

Показания: ДХП от I и II степен.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: ДД финастерид е 5 mg р.о. в 1 прием. Терапевтичен ефект се очаква след 3–6 мес., но обикновено лечението продължава още няколко месеца.

Нежелани реакции: Отслабване на либидото, импотенция (при < 4% от случаите), намаляване обема на еякулата, гинекомастия, кожни обриви, ангионевротичен оток; много рядко – развитие на обструктивна уропатия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към финастерид; жени, деца.

G04CX Други средства за лечение на ДХП, вкл. фитопродукти и ХД

EXTRACTUM FRUCTI SERENOAE (АТС код: G04CX02)

● **Permixon®** (Pierre Fabre Medicament) – капсули 160 mg (оп. 60 бр.). ● **Prosta Urgenin Uno®** (Madaus GmbH) – меки капсули 320 mg (оп. по 60, 120 и 200 бр.). ● **Prostamol Uno®** (Berlin-Chemie AG – Menarini Group) – меки капсули 320 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Prostaplan®** (Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG) – меки желатинови капсули 320 mg (оп. 30 бр.).

Посочените продукти съдържат гъст или течен алкохолен екстракт от плодовете на *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*, *Saw Palmetto*, палма-джудже), богат на мастни киселини и фитостероли, които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогенните рецептори. Показани са при ДХП. Приемат се по 1 капсула на ден от 320 mg или по 1 капсула от 160 mg сутрин и вечер след хранене в продължение на ≥ 3 мес. Може да предизвикат гадене, а в единични случаи – едностранна или двустранна гинекомастия.

PALMINTON® ("Екофарм Груп" АД) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща: а) 160 mg екстракт от плодовете на *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*, *Saw Palmetto*, палма-джудже), богат на мастни киселини и фитостероли, които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогенните рецептори; б) 160 mg екстракт от корени на коприва (*Urtica dioica*) с противовъзпалителна активност; в) 3 mg ликопен (антиоксидант). При ДХП се приема в доза 1 капсула 2 пъти на ден.

PROSTAMAX® (Лечител) – течност 50 ml във флакон (оп. 1 бр.). ХД, съдържаща в 1 ml: екстракт от *Sabal serrulatum* 142 mg, екстракт от *Solidago virgaurea* 71 mg и етанол 60%. Благоприятства функциите на простата и пикочния мехур. При ДХП се приема в доза от 5 до 10 k преди хранене 3 пъти на ден.

PROSTAMAX FORTEX® (Фортекс Нутрисюкълс) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 2 капсули: екстракт от *Urtica dioica* 240 mg, екстракт от *Serenoa repens* 320 mg, екстракт от *Epilobium parviflorum* 240 mg и selen 0,1 mg. Намалява честите микционни и никтурични симптоми. При ДХП се приема първите 10 дни по 1 капсула 2 пъти на ден, а след това по 1 капсула дневно в продължение на 4 до 6 седмици.

PROSTAREN® (Ботаник) – таблетки (оп. 60 бр.), съдържащи екстракти от върбовка 175 mg, от гроздово семе (богати на проантоцианидини с антиоксидантна активност) 25 mg и селен 30 mcg. ХД, помощно средство при ДХП. ДД: 2 x 1 таблетка.

PROSTENAL PERFECT® (Walmark) – таблетки (оп. 60 бр.). Комбиниран продукт, съдържащ в 1 таблетка: екстракт от плодовете на палмата-джудже (*Saw Palmetto*) 320 mg, екстракт от корени на коприва 240 mg и цинк 10 mg. Екстрактът от палмата-джудже е богат на мастни киселини и фитостероли (които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогеновите рецептори). БАВ в екстракта от коприва (*Urtica dioica*) – 3,4-диванилил-тетрахидрофуран, допринася за стимулиране на тестостероновия биосинтез. Цинкът съдейства за запазване на нормалните плазмени нива на тестостерон, респ. за потентността и сексуалната активност. Prostenal Perfect се включва в комплексната терапия на ДХП. Приема се в ДД 1 таблетка (най-добре след хранене с малко вода).

SPEMAN® (The Himalaya Drug Co) – филм-таблетки (оп. 40 бр.). ХД, съдържаща: а) прах от *Orchis mascula* 65 mg, *Asterocantha longifolia* 32 mg, *Lactuca scariola* 16 mg, *Mucuna pruriens* 16 mg и *Suvamavang* 16 mg; б) сух екстракт от *Argyrea speciosa* 32 mg, *Tribulus terrestris* 32 mg, *Leptadenia reticulata* 32 mg и *Parmelia perlata* 16 mg. Използва се при ДХП и безплодие у мъже. Препоръчва се в първите 10 дни да се приемат по 2 таблетки 3 пъти дневно, а след това продължително време по 2 таблетки 2 пъти на ден.

TADENAN® (АТC код: G04CX01) (Laboratoires Fournier S.A.) – капсули 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). Съдържа екстракт от растението *Pygeum africanum*. Облекчава или напълно отстранява микционните смущения при ДХП. Приема се орално по 50 mg/12 h преди хранене в продължение на 4 до 8 седмици.

UROGUTT® (АТC код: G04CX00) (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG) – капсули, съдържащи 160 mg сух екстракт от плодовете на *Serenoa repens* и 120 mg от корените на *Urtica dioica* (оп. по 60, 120 и 200 бр.). Екстрактът от *S. repens* инхибира 5- α -редуктазата, а този от коприва инхибира ароматазата. Urogutt е показан при ДХП. Приема се по 1 капсула 2 пъти на ден.

Н: ХОРМОНАЛНИ ПРЕПАРАТИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ, без полови хормони и инсулини (SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, exclusive sex hormones and insulins)

H01 ХОРМОНИ НА ХИПОФИЗАТА И ХИПОТАЛАМУСА

H01A Аденохипофизни хормони и аналози

АДЕНОХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И ТЕХНИ АНАЛОЗИ

▲ Гландотропни (без гонадотропни) хормони и аналози

АСТН и деривати: АСТН и Tetracosactide

Тиреотропен хормон: Thyreotropin (Thyreotropin, TSH)

Растежен хормон (Somatotropin, GH): Somatotropin (идентичен с нативния GH) и Somatrem (аналог на GH)

Соматостатин и аналози: Somatostatin, Octreotide, Lanreotide

▲ Овулационни стимулатори

Гонадотропини: Choriogonadotropin (LH), Follictropin alfa (rhFSH), Follictropin beta (rhFSH), Follictropin delta (rhFSH), Lutropin alfa (LH), Menotropins (FSH + LH), Urofollitropin (FSH)

Синтетични овулационни стимулатори (антиестрогени): Clomiphene

▲ Пуерперални лактационни стимулатори: Prolactin*

▲ Пролактинови инхибитори (D₂-агонисти): Bromocriptine, Cabergoline, Dihydroergocryptine

H01AA Аналози на АСТН

TETRACOSACTIDE* – INN (ATC код: H01AA02)

●Cortrosyn* (NV Organon) – прах 0,25 mg в ампули. ▲ Представява *синтетичен аналог на АКТХ*, съдържащ първите 24 аминокиселини от полипептидната му верига, отговорни за неговата биологична активност. Стимулира биосинтеза и освобождаването на ГКС от zona fasciculata на надбъбречната кора. Притежава метаболитните, противовъзпалителните, антиалергичните, имunosупресивните и други ефекти на ендогенните ГКС.

Показания: Ревматизъм, ревмокардит, status asthmaticus, шок при изгаряне и измръзване, анафилактичен шок, серумна болест, иридоциклит, симпатична офталмия, неврит на зрителния нерв, постваксинален енцефалит, подагра, псориаична еритродермия и артропатия, erythema exsudativum multiforme, lupus erythematosus, силикоза, улцерозен колит, нефроза, придобита хемолитична анемия, остра левкоза. Обикновено се назначава в края на терапия с ГКС за предотвратяване развитието на инактивитетна надбъбречна атрофия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Субстанцията в ампулите Cortrosyn, равна на 0,25 mg, се разтварят *ex tempore* с приложения разтворител. Въвеждат се венозно капково в продължение на 6 до 8 h при остри шокови състояния.

Нежелани реакции: Алергични реакции (много по-рядко в сравнение с АКТХ), задръжка на течности и образуване на отоци, увеличение секрецията на пепсин и солна киселина в стомаха, хипергликемия, изостряне на латентни инфекции, психическа възбуда, хирзутизъм, менструални смущения, затруднено cicatrizatione на раните, забавен растеж при децата. **Противопоказания:** Болест на Иценко–Кушинг, вирилизм, ЗД, туберкулоза, психози, нефросклероза, амилоидоза, язвена болест, АХ, сърдечна декомпенсация, атеросклероза, полиомиелит, грип, херпесни инфекции, остеопороза.

H01AB Тиреотропин

THYROTROPIN ALFA (вж. гл. V04CJ)

H01AC Соматропин и аналози

SOMATROPIN – INN (ATC код: H01AC01)

●Genotropin® (Pfizer Enterprises SARL) – писалки, съдържащи прахообразна субстанция по 5.3 mg (= 16 IU) и 12 mg (= 36 IU) плюс разтворител (оп. по 1 бр.). ●Norditropin SimpleXx™ (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 5 mg/1,5 ml (= 15 IU) в безцветен стъклен пълнител (оп. по 1, 3 и 5 бр.). Norditropin SimpleXx™ трябва да бъде предписван за употреба само с писалките NordiPen™ съответно 5, 10 и 15. ●Somatotropin Biopartners® (BioPartners GmbH) – прах 2 mg (= 6 IU), 10 mg (= 3 IU) и 20 mg (= 60 IU) плюс разтворител 1,5 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 4 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ●Zomacton® (Ferring GmbH) – прахообразна лиофилизирана субстанция по 12 IU (= 4 mg) в стъклени флакони плюс разтворители в стъклени ампули (оп. по 5 и 10 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8°C. Те не трябва да замръзват. След приготвянето му инжекционния разтвор е годен за употреба 24 h, ако се съхранява при същите условия. ▲ Соматропинът е идентичен с нативния соматотропин (**растежен хормон, – GH**), който се синтезира в аденохипофизата. Той е полипептид с м.м. 21,5 kDa,

състоящ се от 191 аминокиселини. Секретцията му се стимулира от хипоталамичния хормон соматолиберин при хипогликемия, гладуване и стрес, а също – от агонисти на алфа-адренорецепторите, бета-адренорецепторите, допаминовите и серотониновите рецептори, а се потиска от глюкоза, ГКС и соматостатин. Има $t_{1/2}$ 20 min. *Повишава пропускливостта на клетъчната мембрана за аминокиселини и стимулира протеиновия синтез.* Потиска разграждането на белтъци. Неговият стимулиращ ефект върху растежа на скелета се медира от *соматомедина* (полипептид, синтезиран от черния дроб и бъбреците), който стимулира растежа на хрущялите и костите, засилвайки образуването на колаген и хондроитинсулфат в тях. Стимулиране на скелетния растеж при децата може да се очаква само докато се затворят епифизарните фуги. Соматотропинът *намалява използването на глюкоза* за енергийни нужди. Той отслабва ефекта на инсулина и *предизвиква хипергликемия.* Мобилизира *мастите* от техните депа и засилва използването им като енергиен източник. Ефектите на соматотропина върху телесната маса, липидната и въглехидратната обмяна се медира от IGF-1 и IGF-2.

Показания: (1) *Деца* – изоставане в растежа поради недостатъчност на растежен хормон; изоставане в растежа при момичета, дължащо се на гонадна дисгенезия (синдром на Търнър); изоставане в растежа при деца в предпубертет, дължащо се на хронично бъбречно заболяване; нарушения в растежа с настоящ ръст с индекс за стандартно отклонение (SDS) под – 2,5 и усреднен ръст на родителите под –1; при ниски деца, родени малки за гестационната възраст, с т.м. и/или ръст при раждането под –2 SDS, които не могат да достигнат нормален ръст (скорост на растеж със SDS <0 през последната година) до 4-годишна възраст или по-късно. (2) *Възрастни* – изразена недостатъчност на GH при доказано хипоталамо-хипофизарно заболяване (дефицит на още един хормон от хипоталамо-хипофизарната ос, с изключение на пролактин), демонстрирано чрез два стимулиращи теста след провеждане на адекватна заместителна терапия по отношение на останалите липсващи хормони; недостатъчност на GH, настъпила в детството, потвърдена отново чрез два стимулиращи теста. При възрастни пациенти инсулиновият толерансен тест е стимулиращ тест на избор. Когато този тест е противопоказан, трябва да се използват алтернативни стимулиращи тестове. Препоръчва се комбинираният тест с аргинин. Тестовите с аргинин или с глюкагон също идват в съображение, но те имат по-ниска диагностична стойност в сравнение с инсулиновия тест за толеранс.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препоръчва се *всекидневно подкожно приложение вечер.* Мястото на инжектиране трябва да се променя, за да се избегне липоатрофия (вж. табл. Н1).

Таблица Н1. Препоръчителни ДД соматропин подкожно за деца

Показания	ДД в зависимост от т.м.	ДД в зависимост от т.п.
Недостатъчност на растежен хормон	25 до 35 mcg/kg (или 0.07 до 0.1 IU/kg)	0.7 до 1 mg/m ² (или 2–3 IU/m ²)
Синдром на Търнър	50 mcg/kg (или 0.14 IU/kg)	1.4 mg/m ² (или 4.3 IU/m ²)
Хронично бъбречно заболяване	50 mcg/kg (или 0.14 IU/kg)	1.4 mg/m ² (или 4.3 IU/m ²)
Малки за гестационната си възраст деца	35 mcg/kg (или 0.1 IU/kg)	1 mg/m ² (или 3 IU/m ²)

Забележка. Обикновено се препоръчва ДД 35 mcg/kg somatropin подкожно до достигане на окончателен ръст. Терапията се преустановява след първата година на лечение, ако SDS на скоростта на растеж е под +1. Лечението се преустановява при скорост на растеж < 2 cm годишно и ако е необходимо потвърждение (ако костната възраст е > 14 г. за момичета или > 16 г. за момчета), което съответства на затварянето на епифизите.

Като субституираща терапия *при възрастни* соматропин се дозира според нуждите на отделния пациент. Препоръчва се лечението да започне с ниска ДД 0,15–0,3 mg подкожно (еквивалентна на 0,45 до 0,9 IU). Препоръчва се ДД да се увеличава постепенно през интервали от 1 мес. в зависимост от клиничния отговор и наличието на НЛР. Серумният инсулиноподобен растежен фактор I (IGF-I) може да бъде използван като ориентир при определяне на ДД. Необходимата ДД соматропин намалява с възрастта. ПД варира значително у различните пациенти, но тя рядко превишава 1 mg дневно (еквивалентна на 3 IU дневно).

Взаимодействия: Комедикацията с ГКС намалява терапевтичния ефект на соматропина.

Нежелани реакции от страна на ЦНС: при възрастни – главоболие и парестезии, синдром на карпалния тунел; при деца – главоболие. **Скелетно-мускулна система:** при възрастни – артралгия, скованост на ставите и миалгия, а при деца – артралгия и миалгия. **Кожа:** при възрастни – сърбеж, при деца – обрив. **Нарушения в метаболизма и храненето:** при възрастни – хипергликемия, рядко – НИЗЗД. **Други НЛР:** при възрастни – периферни отоци; при възрастни и деца болка в мястото на инжектиране. У пациенти с генетично детерминиран нисък ръст соматропин може да предизвика образуване на антитела срещу GH и последващо потискане на растежа. **Противопоказания:** Данни за активен малигнен тумор, бременност, кърмене, свръхчувствителност към соматропин или към някое от помощните вещества на препарата. При деца с хронично бъбречно заболяване лечението със соматропин трябва да се прекъсне при бъбречна трансплантация. Вътречерепните неоплазии трябва да бъдат неактивни и противотуморната терапия трябва да е приключила преди започване на лечение с препарата.

H01AX Други аденохипофизни хормони и техни аналози

PEGVISOMANT – INN (АТС код: H01AX01)

●**Somavert®** (Pfizer Manufacturing Belgium N.V./S.A.) – прах 10 mg плюс разтворител 8 ml в стъклени флакон за инжектиране (оп. 30 бр.); прах 15 mg в стъклен флакон плюс 8 ml разтворител в стъклен флакон (оп. 30 бр.); прах 20 mg плюс разтворител 8 ml в стъклени флакон (оп. 30 бр.). *Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзват.* ▲ Pegvisomant се произвежда чрез *рекомбинантна ДНК технология* в експресионна система на *E. coli*. Представлява *аналог на човешкия растежен хормон (GH)*, генетично модифициран в негов рецепторен антагонист. *Блокира GH-рецепторите и пречи на вътреклетъчната сигнална трансдукция на соматотропина (GH)*. Това води до понижаване на серумните нива на инсулиноподобния растежен фактор-I (IGF-1) и до антиакромегален ефект.

Показания: Лечение на пациенти с *акромегалия*, които са имали незадоволителен отговор към оперативното лечение и/или лъчетерапията и при които проведеното лечение с аналози на соматостатина не е нормализирало концентрацията на IGF-1 или не е било понесено.

Приложение: Отначало се инжектира *подкожно* насищаща доза от 80 mg Pegvisomant. След това Pegvisomant се инжектира *подкожно* в ДД 10 mg. Корекциите в ДД се основават на серумните нива на IGF-1, измервани през интервал от 4 до 6 седмици. Съответните корекции се правят с увеличаване на ДД с 5 mg. МДД Pegvisomant е 30 mg *подкожно*. При ПНВ не е нужна корекция на ДД. Безопасността и ефективността на Pegvisomant при деца остава неизследвана. Инсулиновата чувствителност може да бъде повишена след започване на терапия с Pegvisomant. Това повишава хипогликемичния риск при пациенти със ЗД. При такива пациенти може да е необходимо понижаване на ДД на антидиабетичните лекарства. Не е установена безопасността и ефективността на Pegvisomant при пациенти с бъбречна или ЧН.

Локални НЛР: Еритем, болезненост, кървене, хипертрофия в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Диария или запек, гадене, повръщане, метеоризъм, флатуленция, повишени стойности на чернодробните ензими, ксеростомия, понякога хиперсаливация, хемороиди, нарушение на зъбите; грипозни симптоми, астения, оток на долен крайник, нарушено заздравяване на рани, артрит, артралгия, миалгия, сънливост, тремор, хипотензия, нарколепсия, сърбеж, обрив, оток на лицето, суха кожа, нощни изпотявания, нарушения на съня, гняв, апатия, обърканост, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипергликемия, глад, понякога хипогликемия, болки в очите, хематурия, протеинурия, полиурия, увреждане на бъбреците, АХ, болест на Мениер, тромбоцитопения, левкопения, склонност към кървене.

H01B Неврохипофизни хормони

НЕВРОХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И АНТАГОНИСТИ

- *Утерокинетичи:* Oxytocin
- *Конкурентни антагонисти на окситоцина (моколитуми):* Atosiban, Barusiban*
- *Вазопресинови производни:* Desmopressin, Felipressin, Terlipressin

H01BA Вазопресин и аналози

DESMOPRESSIN ACETATE – INN (АТС код: H01BA02)

●**Minirin®** (Ferring GmbH) – таблетки по 0,1 и 0,2 mg (оп. по 15, 30 и 100 бр.), дозиран назален спрей от 2,5 mg и 5 ml във флакони (10 mcg/доза спрей). ●**Minirin Melt®** (Ferring GmbH) – перорален лиофилизат *под форма на лингвети* по 60, 120 и 240 mcg (по 10, 30 и 100 бр.). ●**Miram®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 0,2 mg с делителна черта (оп. по 60, 90, 100 и 200 бр.). ●**Noctissin®** (Actavis Group PTC ehf) – таблетки по 0,1 и 0,2 mg (оп. по 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 и 250 бр.). ●**Presinex®** (ДВК Фарма ЕООД) – дозиран назален спрей 0,6 mg/6 ml в стъклен флакон (10 mcg/ЕД). Presinex се *съхранява* в хладилник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзва. ▼ Абсолютната бионаличност на десмопресин след назална апликация е от 3 до 5%, а след орална тя е около 20 пъти по-ниска (от 0,08 до 0,16%). Антидиуретичният ефект на десмопресин, приложен *per nasi* в доза от 10 до 20 mcg се проявява след 15 до 30 min, максималният ефект се проявява след около 1 h и продължава 10 до 12 h. Максималният ефект на десмопресин, приложен *per os* в доза от 100 до 200 mcg се проявява след около 1 до 1,5 h, $t_{1/2\beta}$ е 2–3 h, Vd е от 0,2 до 0,3 ml/kg, а СПП е незначително. Десмопресин не преминава ХЕБ. Екскретира се с урината в 65% в непроменен вид и в незначителни количества с майчиното мляко (2 ng/ml). ▲ Представлява синтетичен аналог на вазопресина (АДХ) и селективен агонист на V₂-рецепторите. За разлика от АДХ обаче десмопресин има *ниска вазопресорна активност и повишена антидиуретична активност*. Активирането на V₂-рецепторите в базолатералните събирателни каналчета на нефрона води до образуването на тесни каналчета, достатъчни да пропуснат водните молекули. След спиране на десмопресин тези каналчета изчезват, като оставят клетъчната мембрана по-слабо пропусклива за вода.

Показания: Diabetes insipidus (субституираща терапия), enuresis nocturna, с диагностична цел за изследване концентрационната способност на бъбрека и за увеличаване контраста при венозна урография, никтурия при пациенти с мултиплена склероза, когато друго лечение е неефективно.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) *Назалните спрейове* освобождават по 10 mcg/0,1 ml десмопресин. Ако ЕД е 20 mcg, тя се аплицира по 1 впръскване от 10 mcg във всяка ноздра. За правилното им дозиране спрейовете трябва да се впръскват в ноздрата, без необходимост от смъркане. Ако те се използват за първи път, е нужно флаконът да се натисне 5 пъти, за да се получи фин спрей и едва тогава да се използва. Ако спрейът не е използван една седмица, флаконът трябва да се натисне поне един път преди употреба. (2) *Орално* при безвкусен диабет десмопресин се назначава на деца и възрастни в доза от 100 до 200 mcg 3 пъти на ден. ДД варира от 300 до 1200 mcg. Оралното приложение на десмопресин е алтернатива при нежелание или невъзможност да се използва назалната апликация, напр. при ринит (инфекциозен или алергичен),

наранявания на носа и др. Точно затова пациентите с diabetes insipidus трябва да са осигурени и с двете форми на дезмопресина – орална и назална. По-високите ЕД дезмопресина (от 10 до 20 пъти) при орално приложение в сравнение с назалната му апликация се дължат близо 20 пъти по-ниската орална бионаличност в сравнение с неговата назална бионаличност. (3) За лечение на първично нощно напикаване при деца над 5 г. и възрастни до 65 г. с нормална концентрационна бъбречна функция дезмопресин се впръсква във всяка ноздра по 1 път вечер преди лягане. При необходимост дозата може да бъде повишена на 2 впръсквания (20 mcg/0,2 ml) във всяка ноздра или общо 40 mcg. Продължителността на терапията трябва да бъде ревизирана след 3 мес., като задължително трябва да има период от 7 дни без Presinex. При първично нощно напикаване десмопресин може да се приложи орално вечер в доза 200 mcg. Понякога е необходима два пъти по-голяма орална доза – 400 mcg. При никтурия началната орална доза е 100 mcg вечер, но при необходимост през интервал от 2 седмици тя може да се повиши до 400 mcg. (4) При пациенти до 65 г. с МС и никтурия, но с НБФ десмопресин се прилага в доза 1 впръскване вечер преди лягане. При необходимост ДД може да се повиши на 1 впръскване във всяка ноздра. (5) С диагностична цел на деца и възрастни десмопресин се прилага еднократно в доза две впръсквания per nasi (= 20 mcg). Липсата на концентрирана урина след лишаване от вода, последвано от способност за концентриране след прилагане на спрея, означава diabetes insipidus. Липсата на концентрирана урина след прилагане на спрея, говори за нефрогенен diabetes insipidus. Когато десмопресин се използва за диагностична цел, приемът на вода трябва да бъде ограничен и да не надхвърля 500 ml 1 h преди апликацията на препарата и 8 h след нея.

Взаимодействия. Комедикацията с ТЦА, SSRIs, хлорпромазин или карбамазепин, които могат да предизвикат допълнителен антидиуретичен ефект, повишава риска от задръжка на течности. Едновременно приложение на десмопресин с НСПВЛ също може да засили риска от задръжка на вода. Препаратите, съдържащи диметикон (полидиметилсилоксан) може да намалят чревната резорбция на десмопресин. Приемът на храна, особено съдържаща мазнини, може да намали силата и продължителността на антидиуретичния ефект при ниски орални дози десмопресин.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, главоболие, замаяност, световъртеж, безсъние, ксеростомия, гадене, диария, назална конгестия; по-рядко – хипертензия (в около 2%), хипонатриемия, периферен оток, водна интоксикация.

Противопоказания: Хабитуална или психогенна полидипсия; СН и други заболявания, изискващи диуретична терапия; КК под 50 ml/min; хипонатриемия; свръхчувствителност към десмопресин или някое от помощните вещества.

TERLIPRESSIN – INN (АТС кодове: B02BC01 и H01BA04)

• **Remestyp®** (Ferring GmbH) – инжекционен разтвор 0,2 mg/2 ml и 1 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.). Съхранява се на сухо и защитено от светлина и замръзване място при температура от 5 до 15 °C. За няколко часа може да се съхранява и при стайна температура (5–15 °C). ▲ Терлипресин е синтетичен аналог на вазопресина. Представява предлекарство, чиито метаболити му имат съдосвиващ хемостатичен ефект.

Показания: Кръвотечение от СЧТ и варици на хранопровода, урогенитални кръвотечения.

Приложение: Венозно (струйно или капково) и много рядко – мускулно. При кръвотечение от СЧТ терлипресин се въвежда i.v. по 1 mg през 4–6 h. При кръвоизлив от варици на хранопровода лечението продължава 3–5 дни. При урогенитални кръвотечения терлипресин се въвежда венозно през 4–6 h в доза 0,2–1 mg. По време на гинекологични операции той може да се инжектира пре- или интрацервикално в доза 0,4 mg, разреден с 10 ml физиологичен разтвор. В този случай хемостатичният ефект се проявява след 5–10 min.

Нежелани реакции: Побледняване на кожата и лигавиците, повишаване на артериалното налягане, главоболие, рядко – развитие на миокарден инфаркт и СН, повдигане, диария, чревни колики, диспнея. **Противопоказания:** Първите три гестационни месеца, токсикоза на бременността, епилепсия.

H01BB Окситоцин и производни

ОХУТОСИН – INN (АТС код: H01BB02) (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор в ампули по 5 IU/1 ml (оп. 5 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. ▼ Окситоцинът е неврохипофизен хормон с полипептидна структура и затова след орално приложение се разгражда бързо от химотрипсина, поради което се прилага само венозно или мускулно. Бързо се инактивира в черния дроб, бъбреците и млечните жлези, а също и от циркулиращата в плазмата плацентарна окситоциназа. Има $t_{1/2}$ от 3 до 5 min. ▲ Окситоцинът повишава пропускливостта на клетъчните мембрани за K^+ . По този механизъм той улеснява тяхната деполяризация и увеличава възбудимостта на миометриума. По време на бременност чувствителността на матката към окситоцин се засилва. Утерокинетичният ефект на препарата прогресивно се увеличава с напредване на бременността, като е най-силен по време на раждане. Все още висока чувствителност на матката към окситоцин се установява и в първите дни непосредствено след раждане. Окситоцинът проявява релаксиращ ефект върху мускулатурата на collum uteri и улеснява разкритието. Под негово влияние амплитудата и честотата на маточните контракции нараства, а от високи дози маточният тонус се повишава. Окситоцинът има лактогонна активност, свързана със засилване освобождаването на пролактин от аденохипофизата и възбуждане на миоепителните клетки на млечните жлези.

Показания: За индуциране на раждането при преносване на бременността или преждевременно спукване на околоплодния мехур с първична родилна слабост; за преждевременно индуциране на раждането при някои заболявания на майката и плода (напр. ЗД, прееклампсия, хипертония, Rh-изоимунизационна болест); за стимулиране на родилна слабост; abortus progrediens (след 20-ата гестационна седмица); задръжка на плацентата; за овладяване на тежки хеморагии, дължащи се на маточна атония и субатония след раждане или sectio caesarea; при кръвотечения, последвали вътрематочни интервенции (обикновено в тези случаи по-ефективен е метилергометрин); забавена инволюция на матката след раждане; за стимулиране на лактацията и профилактика на мастит.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) За *индукция и стимулиране на раждането* се провежда *венозната капкова инфузия на окситоцин*. Това позволява да се дирижира родилната дейност и е съществено предимство пред всички други лекарства и методи, използвани за същата цел. За венозна капкова инфузия се използва 5% разтвор на глюкоза или глюкозиран серум. Концентрацията на окситоцин трябва да е 1 IU/100 ml разтворител. За целта 5 IU окситоцин се разрежда с 500 ml инфузионен разтвор. Инфузията започва със скорост 8 k/min. Според конкретния случай скоростта на инфузията се регулира през интервали от 30 до 60 min (като максималната скорост е 40 k/min) до възникване и/или оптимално регулиране, а след това и поддържане на родилна маточна активност (3 контракции/10 min). Ако след инфузията на 500 ml (= 5 IU окситоцин) не се развият регулярни и ритмични маточни контракции, стимулирането на раждането се прекъсва и се повтаря на следващия ден или през ден. В случай, че започне регулярна родилна дейност с динамика в разкритието на маточната шийка, трябва родилната активност да продължи да се поддържа или стимулира с втора венозна инфузионна система (5 IU окситоцин/500 ml) до края на раждането. Сумарната доза окситоцин зависи от индивидуалните различия в чувствителността на матката и се колебае много при еднакъв срок на бременност. Максималната ДД окситоцин може да се превиши в случай на жив плод само по строга преценка на акушер-гинеколога. По принцип *след* проведени две последователни безрезултатни окситоцинови индукции трябва да се преоцени начинът на родоразрешение. При пациентки със ССЗ обемът на инфузионно приложени разтвор трябва да бъде по-малък, а концентрацията на окситоцин – по-висока. (2) При *атонични и хипотонични маточни кръвотечения* от 5 до 10 IU окситоцин, разреждени с 500 ml разтворител, се инфузират венозно и/или 5 IU окситоцин се инжектира мускулно. В този случай окситоцинът може да се приложи едновременно с метилергометрин (мускулно или интрацервикално). Окситоцинът рядко се прилага интрацервикално. (3) При *цезарево сечение* непосредствено след екстракцията на плода се въвеждат бавно венозно 5 IU окситоцин в комбинация с метилергометрин. (4) При *subinvolutio uteri* в пуерпериума се инжектират мускулно от 5 до 10 IU окситоцин в комбинация със спазмолитици по схема за т. нар. „*химически масаж*“ на матката. (5) При *галактостаз* и за *профилактика на мастит* (намаляване на лактостазата) окситоцинът се прилага мускулно в ДД 5 IU.

Взаимодействия. Естрогените и някои простагландини (E_1 , E_2 и F_{2a}) засилват утерокинетичния ефект на окситоцин, а гестагените го намаляват.

При **предозиране на окситоцин** може да се наблюдават: фетална брадикардия и асфиксия; хипертонна и дискоординирана родилна дейност, *ruptura uteri*, преждевременно отлепване на плацентата, амниотична емболия, водна интоксикация с главоболие и повдигане. **Противопоказания:** Напречно положение на плода, тесен таз, опасност от *ruptura uteri*, повече от четвърто поредно раждане, преждевременно отлепване на плацентата с данни за маточна апоплексия, *placenta praevia*, *vasa praevia*, повишена чувствителност към окситоцин. Не се препоръчва едновременното приложение на окситоцин и инхалационни анестетици. При венозна инфузия окситоцинът не трябва да се смесва с кръв и плазма.

H01C Хипоталамични хормони

1. Хипоталамични рилизинг хормони и аналози

- Corticotropin releasing hormone* (кортиколиберин), показан за диагностични цели
 - Protirelin* – синтетичен тиреолиберин (стимулира секрецията на TSH), показан за диагностика и контрол при терапия на хипотиреоза и малигнена струма
 - Sermorelin* – синтетичен аналог на соматолиберина (диагностичен тест за секрецията на GH при пациенти с нисък ръст)
 - Гонадотропин-рилизинг-хормон (GnRH) и аналози (агонисти и антагонисти)
 - Пролактин рилизинг хормон: неизвестен
- ### **2. Хипоталамични инхибиращи хормони и аналози**
- Соматостатин и неговите аналози
 - Пролактин рилизинг инхибиращ хормон (DA – допамин)

H01CA Гонадотропин-рилизинг хормони (GnRHs)

GONADORELIN* – INN (ATC код: H01CA01). Декапептид, секетиран от хипоталамуса. Стимулира секрецията на FSH и LH и предизвиква узряване на фоликулите, което се последва от пълноценна овулация. Произвежда се под форма на ацетатна и хидрохлоридна сол за венозно приложение. Има **PRC B** и **LRC L3**.

NAFARELIN – INN (ATC код: H01CA02)

● **Synarel®** (Pfizer Europe MA EEIG) – назален спрей с концентрация 2 mg/ml 4 ml и 8 ml (оп. 1 бр.). При всяко впръскване се освобождава 0.2 mg нафарелин. ▼ Бионаличността на нафарелин след назално приложение е около 3%, t_{max} 10–45 min, СПП 76–84% и $t_{1/2}$ 4 h. ▲ Нафарелин е синтетичен декапептид – аналог на GnRH. Той има 200 пъти по-силно стимулиращо действие върху хипофизата в сравнение с GnRH. При еднократно прилагане нафарелин стимулира освобождаването на LH и FSH засилва биосинтеза на естрогени и андрогени. При многократно приложение обаче тази стимулация постепенно отслабва и след 3–4 седмично лечение по-нататъшното ежедневно прилагане води до намалено освобождаване на LH и FSH с намалено образуване на естрогени и андрогени.

Показания: Ендометриоза и свързаните с нея болки и тъкани увреждания; централно обусловен преждевременен пубертет в двата пола.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Препоръчаната доза е 1 назално впръскване (= 0,2 mg нафарелин) в едната ноздра сутрин и 1 назално впръскване вечер в другата ноздра. Лечението трябва да започне между 2-ия и 4-ия ден от менструалния цикъл и да продължи 6 мес. При необходимост ДД може да се повиши до 0,8 mg, разделена на 2 назални апликации.

Взаимодействия: Приложението на назални деконгестанти 30 min преди нафарелин намалява неговата резорбция. Диагностични тестове за изследване хипофизно-гонадна функция могат да покажат неточни данни по време на терапията, както и 1–2 мес. след нейното преустановяване.

Нежелани реакции: Топли вълни, промяна в либидото, изсъхване на влагалищната лигавица, главоболие, емоционална лабилност, акне, мигалгии, намаляване на обема на гърдите, свръхчувствителност към препарата, вагинални кръвотечения (през първите 2 мес.), намаление на минералния състав и плътността на костите (след 6-месечно лечение). При редовно приложение нафарелин потиска овулацията, поради което на пациентките трябва да се препоръчат нехормонални контрацептиви. При лечение с нафарелин, както и с други аналози на LH-RH, са наблюдавани овариални кисти, особено през първите 2 мес. Възможно е обратното им развитие, но може да се наложи лекарствено и/или хирургическо лечение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към GnRH или негови синтетични агонистични аналози, неизяснени вагинални кръвотечения; девойки под 18 г; бременност, кърмене. При настъпила бременност приложението на нафарелин се прекъсва незабавно.

H01CB Соматостатин и аналози

OCTREOTIDE ACETATE – INN (ATC код: H01CB02)

● **Octreotide CSC®** (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – инжекционни разтвори съответно 0,1 mg/1 ml и 0,5 mg/1 ml в стъклени ампули (оп. по 5 бр.). ● **Octreotide® Floella** (Bendalis GmbH) – инжекционен разтвор 0,1 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Octreotide® Lyomark** (Bendalis GmbH) – инжекционен разтвор 0,05 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Sandostatin®** (Novartis Pharma GmbH) – разтвор 0,1 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Sandostatin LAR®** (Novartis Pharma GmbH) – прах за инжекционна суспензия по 20 и 30 mg плюс разтворител (оп. по 1 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват при температура 2–8 °C. ▼ Октреотид има t_{max} 30 min, $t_{1/2}$ 100 min, СГП 65%, V_d 0,27 l/kg, тотален клирънс 160 ml/min. ▲ Октреотид е синтетичен дълго действащ аналог на соматостатина. Той инхибира секрецията на GH и секрецията на пептидните хормони на гастроентеропанкреатичната ендокринна система – инсулин, глюкагон, VIP. Октреотид потиска също индуцираната от тиреотропиносвобождаващия хормон секреция на TSH. У пациенти с акромегалия той понижава плазмените концентрации на растежния хормон и/или на соматомедина с около 50% (концентрацията на GH в кръвната плазма е <5 ng/ml). При повечето пациенти клиничната симптоматика се подобрява, а при големи ханкфизарни аденоми често се наблюдава известно намаление на туморната маса. Благоприятният ефект при кървене от СЧТ се дължи на силното намаляване на кръвния ток в спланхнкусната област без понижаване на системното артериално налягане.

Показания: Краткотрайно лечение на акромегалия преди неврухургическа операция; акромегалия при липса на достатъчен ефект от оперативното лечение, лъчелечението и терапията с допаминови агонисти; акромегалия при неоперабилни пациенти и болни, отказващи хирургическо лечение; гастроентеропанкреатични тумори (вкл. карциноиден синдром, инсулином, VIP-ом, глюкагоном, гастрином/синдром на Zollinger–Ellison); тумори, свързани със свръхпродукция на соматостатин; рефрактерна диария у болни от СПИН; профилактика на усложнения след панкреатична операция профилактика и лечение на кръвотечение от езофагеални варици при пациенти с чернодробна цироза. Октреотид намалява секрецията на 5-HT, VIP и глюкагон при гастроентеропанкреатичните тумори и облекчава болестни симптоми, като зачервяване, диария, кожни обриви. Препаратът може да бъде ефективен и в някои редки случаи при вторична тиреотоксикоза, свързана със свръхсекреция на тиреотропен хормон.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При акромегалия лечението започва с подкожно инжектиране на 50–100 mcg октреотид през 8–12 h. После дозировката на продукта се регулира в зависимост от ежемесечния контрол на плазмените концентрации на GH, клиничния отговор и поносимостта на пациента. В повечето случаи оптималната ДД е 0,2–0,3 mg. МДД октреотид подкожно е 1,5 mg. Обикновено ДД за деца варира от 1 до 10 mcg/kg s.c. При тумори на СЧТ лечението започва с 50 mg октреотид подкожно 1–2 пъти дневно. В зависимост от поносимостта на препарата ДД може да се увеличи постепенно до 0,2 mg 3 пъти дневно. При стомашно-чревни кръвоизливи се препоръчват i.v. инфузии на октреотид в ДД 3,5 mcg/kg t.m. Инфузиите се провеждат в продължение на 2–10 дни, а при фистули – до 3 седмици. Преди всяка инфузия 3 mg октреотид се разтварят ex tempore в 480 ml апиrogenен физиологичен разтвор. Полученият разтвор се въвежда със скорост 40 ml/h (= 250 mcg/h). За да се предотвратят НЛР разтворът трябва да се темперира на стайна температура. В първите 2–3 h след инжектиране на октреотид може да се наблюдава транзитрна хипогликемия, която след това преминава в хипергликемия. Това предполага повишено внимание при прилагане на продукта при пациенти със ИЗЗД. При тези болни кръвната захар трябва да се мониторира през интервали от 3–4 h след започване на лечението с октреотид. Честото образуване на жлъчни камъни при продължително лечение с октреотид изисква ултразвуков контрол на жлъчния мехур през 10–12 мес.

Взаимодействия: Октреотид намалява чревната абсорбция на циклоспорин.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, коремни болки, диария, стеаторея. Октреотид нарушава поносимостта към глюкоза, защото намалява инсулиновата секреция. Във високи ДД той води до увеличаване честотата на образуване на жлъчни камъни. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към октреотид и неговите компоненти.

PASIREOTIDE – INN (ATC код: H01CB05)

● **Signifor®** (Novartis Europharm Ltd) – инжекционен разтвор 0,3 mg/1 ml, 0,6 mg/1 ml и 0,9 mg/1 ml в ампули (оп. по 6, 18, 30 и 60 бр.); лиофилиран прах по 20, 40 и 60 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони плюс разтворител 2 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Той не трябва да замръзва.

▲ Представлява аналог на соматостатина. *Инхибира секрецията на АСТН.*

Показания: Възрастни пациенти с болест на Cushing, при които операцията е неподходяща; акромегалия у възрастни.

Приложение: (1) Препоръчителната начална доза пазиреотид при болест на Cushing е 0,6 mg *подкожно* два пъти на ден. Дозата може да се повиши до 0,9 mg два пъти на ден. При поява на НЛР тя може да се понижи до 0,3 mg два пъти на ден. Ако в продължение на 2 мес. не се постигне терапевтичен отговор, следва да се обсъди прекустановяване на лечението с този продукт. (2) Препоръчителната начална доза пазиреотид при акромегалия е 40 mg/28 дни *мускулно*. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта дозата варира от 20 до 60 mg/4 седмици i.m.

Предупреждения и предпазни мерки: Не е необходимо прецизиране на ДД при УБФ. При умерено УЧФ лечението започва с 0,3 mg два пъти на ден и при добра поносимост ДД може да се удвои.

Нежелани реакции: Анемия, адrenalна инсуциденция, хипергликемия, повишаване стойностите на гликирания хемоглобин, понижен апетит, главоболие, хипотензия, диария, болки в корема, повръщане, холелитиаза, алопеция, сърбеж, миалгия, артралгия, отпадналост. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към пазиреотид.

SOMATOSTATIN – INN (АТС код: H01CB01)

● **Somatostatin AvantX®** (PH&T S.p.A.) – прах 0,3 mg в стъклен флакон плюс разтворител (физиологичен разтвор) 2 ml за приготвяне на инжекционен разтвор в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Somatostatin Eumedica®** (Eumedica SA) – прах 0,25 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. 1 бр.); прах 3 mg в флакон плюс разтворител 1 ml в ампули (оп. 1 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Разтворите на соматостатин във физиологичен разтвор са трайни до 72 h. ● **Somatostatin Lyomark®** (Lyomark Pharma GmbH) – лиофилизиран прах 0,25 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Somatostatin PH&T®** (PH&T S.p.A.) – прах 3 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ▲ Соматостатин е пептид, секретирен от хипоталамуса, с кратък $t_{1/2}$ (2–3 min). Той *инхибира секрецията на GH*.

Показания: Гигантизъм и акромегалия, дължащи се на свръхпродукция на растежен хормон, което най-често е свързано с аденом на ацидофилните клетки на аденохипофизата. Радикалното лечение в този случай е невъзможно, но поради трудно достъпната локализация на тумора то не винаги е осъществимо. Соматостатин е показан също за симптоматично лечение при *гастроентеропанкреатични тумори*, като карциноми и VIP-оми (протичащи с профузни диарии); глюкагономи; гастриноми; синдром на Zollinger–Ellison (в комбинация с H₂-блокери); инсулиноми (за пред- и интраоперативно намаляване на хипогликемията, както и като поддържаща терапия); кръвоизливи в СЧТ.

Приложение: При акромегалия лечението започва с 50–100 mcg соматостатин, инжектиран *подкожно* през 8–12 h. В повечето случаи терапевтичен ефект се постига с ДД 200–300 mcg. В зависимост от поносимостта ДД на препарата при необходимост може да се увеличи стъпаловидно. МДД е 1,5 mg соматостатин *подкожно*. При СЧ *кървоизливи* у възрастни се препоръчва *интравенозна инфузия* на соматостатин със скорост 40 ml/h (= 250 mcg/h). След преустановяване на кървенето (обикновено след 12–24 h) лечението трябва да продължи още 48–72 h. Продължителността на лечението при фистули е до 21 дни, като то следва да продължи 1–3 дни след тяхното затваряне. Лечението се прекратява постепенно, за да се избегне рибанд ефект. Инфузионният разтвор се приготвя *ex tempore*, като 3 mg соматостатин се разтварят в 500 ml апиrogenен стерилен физиологичен разтвор. Разтворът се темперира до стайна температура.

Взаимодействия: Соматостатин намалява чревната резорбция на препаратите циклоспорин и циметидин*. Той засилва склонността към холелитиаза, поради което е необходим периодичен ултразвуков контрол на жлъчния мехур.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, коремни болки, диария, стеаторея, хипогликемия в първите часове (което налага повишено внимание при прилагането му на пациенти с ИЗЗД). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към соматостатин, бременност, кърмене.

H01CC Анти-гонадотропин-рилизинг хормони

BUSERELIN (вж. гл. L02AE)

CETRORELIX – INN (АТС код: H01CC02)

● **Cetrotide®** (Baxter Oncology GmbH) – прахообразна лиофилизирана субстанция и разтворител за инжекционно приложение по 0,25 mg и 3 mg. Съхранява се при температура под 25 °C. ▼ *Подкожната бионаличност на цетрореликс е 85%.* Стойностите на тоталния му плазмен и бъбречен клирънс са съответно 1,2 ml/min/kg и 0,1 ml/min/kg. Неговият Vd е 1,1 l/kg, а $t_{1/2\beta}$ е 30 h. ▲ Цетрореликс е *антагонист на лутеинизираща освобождаващ хормон (LHRH)*, блокиращ неговите мембранни рецептори в аденохипофизните клетки. На основата на конкуритивния антагонизъм цетрореликс потиска дозозависимо освобождаването на LH и FSH. Инхибиращият му ефект се проявява незабавно, без първоначална стимулация. При жени *цетрореликс забавя пика на LH, а с това и овулацията*. При жени, подложени на овариална стимулация, продължителността на ефекта му зависи от дозата. След еднократно *подкожно* инжектиране на цетрореликс в доза 3 mg инхибиращият му ефект продължава поне 4 дни (= 96 h), като на 4-ия ден супресията е 70%. Ефектът на препарата се поддържа с прилагането му в доза 0,25 mg в повтарящи се инжекции през интервали от 24 h. Инхибиращият ефект на цетрореликс е напълно обратим след прекратяване на лечението.

Показания: Предотвратяване на преждевременна овулация у пациентки, подложени на контролирана овариална стимулация, последвана от вземане на яйцеклетка и асистиран репродуктивни технологии.

Приложение: Cetorelix трябва да се назначава само от лекар специалист в асистираната репродукция. Цетрореликс е *in vitro* несъвместим с инфузионни разтвори. Той трябва да се разтваря само с приложения разтворител (апирогенна вода за инжекции). Разтворите му се приготвят *ex tempore*. Препаратите се инжектират *подкожно в долната част на коремната стена*. Първата апликация се извършва под лекарски контрол не по-късно от 30 min в условия, осигуряващи незабавни действия в случай на алергични или псевдоалергични реакции. Съдържанието на 1 флакон cetorelix от 3 mg се прилага на седмия ден от овариалната стимулация (респ. около 132 до 144 h след началото на тази стимулация) с урогонадотропин или рекомбинантен гонадотропин. Ако растежът на фоликула не позволява индукция на овулацията на петия ден (респ. приблизително 96 h) след инжектиране на cetorelix, е необходимо допълнително да се приложат 0,25 mg един път на ден всекидневно, вкл. до деня на индукция на овулацията.

Локални НЛР (с честота 8% и преходен характер): Еритем, подуване и сърбеж в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Синдром на хиперстимулация (от I или II степен по C3O); много рядко – тежък синдром на хиперстимулация (от III степен по C3O), която се лекува с почивка, вливане на електролити и хепарин; прояви на свръхчувствителност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или други аналози на GnRH, екзогенни пептидни хормонални препарати или манитол; средна до тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане; бременност; кърмене; жени в постменопаузалния период; данни за тератогенност или мутагенност; анамнеза за тежки алергични реакции.

GANIRELIX – INN (ATC код: H01CC01)

● **Orgalutran®** (Organ Ltd; Organon NV) – инжекционен разтвор с концентрация 0,25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Представява *GnRH антагонист*. Препаратът модулира действието на хипоталамо-хипофизарно-гонадалната ос чрез конкурентно свързване с GnRH рецепторите в хипофизата. В резултат възниква бързо, значително и обратимо потискане на продукцията на ендогенни гонадотропини (без първоначална стимулация, която се индуцира от GnRH агонистите).

Показания: Предпазване от преждевременно достигане пиково плазмено ниво на LH у жени, при които се провежда контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с Orgalutran може да бъде проведено само под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие. Препаратът се комбинира с FSH. Лечението може да започне на 2-ия или 3-ия ден от началото на менструацията. Ганиреликс се инжектира *подкожно* в ДД 0,25 mg, като се започне на 6-ия ден от прилагане на FSH. Ако не се отчита фоликуларен растеж, началото на прилагане на ганиреликс може да започне по-късно, независимо че клиничните проучвания се основават на 6-ия ден от началото на приложение на FSH като начало за приложение на препарата. Прилагането на ганиреликс и FSH следва да става приблизително по едно и също време, но препаратите не трябва да се смесват *in vitro* и инжектирането им не трябва да се извършва в едно и също място. Дозирането на FSH трябва да се основава главно на броя и растежа на фоликулите и в по-малка степен в зависимост от плазмените нива на естрадиол. Ежедневното приложение на ганиреликс трябва да продължи до установяване наличието на достатъчно фоликули с адекватна големина. Крайното узряване на фоликулите се индуцира посредством прилагането на човешки хорионален гонадотропин. Много важно е интервалът между две поредни инжекции ганиреликс, както и между прилагането на последната доза ганиреликс и човешки хорионален гонадотропин да не превишава 30 h!

Предупреждения: По време или след провеждането на овариална стимулация може да възникне т. нар. *синдром на овариална хиперстимулация*. Лечението му е симптоматично (покой, венозна инфузия на разтвори с електролити или колоиди и хепарин).

Нежелани реакция: Локално кожно дразнене в мястото на инжектиране в първите 4 h (изразяващо се в зачервяване със или без оток), главоболие, замаяване, астения и гадене, коремна болка, ектопична бременност, спонтанен аборт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или към гонадотропин-рилизинг хормон, респ. неговите синтетични аналози, умерено или тежко УЧФ и УБФ.

GOSERELIN (вж. гл. L02AE)

LEUPRORELIN (вж. гл. L02AE)

TRIPTORELIN (вж. гл. L02AE)

H02 КОРТИКОСТЕРОИДИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

H02A Минералкортикоиди и ГКС за системно приложение

H02AA Минералкортикоиди

FLUDROCORTISONE ACETATE – INN (ATC код: H02AA02)

● **Cortineff®** (Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint-Stock Co) – таблетки 0,1 mg (оп. 20 бр.). ▼ Флудрокортизон има 100% орална бионаличност, СПП 42%, t_{max} 1,7 h и биологичен полуживот 18–36 h. ▲ Флуорирането на стероидния пръстен на хидрокортизона в девета позиция увеличава около 300 пъти неговата минералкортикоидна активност и само 10 пъти глюкокортикоидната му активност. Флудрокортизонът увеличава реабсорбцията на натрий и загубата на калий на нивото на дисталните бъбречни каналчета. Продължителността на неговия минералкортикоиден ефект е >18 h.

Показания: Субституиращо лечение на болестта на Адисон (в комбинация с ГКС); за краткотрайна терапия на ортостатична хипотензия, развита се след инфекциозни заболявания, хирургични манипулации или през пубертета.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се *след хранене* по 1 таблетка 1–2 дневно.

Нежелани реакции (с честота 1–10%): Повишаване на артериалното налягане, отоци, застойна СН; гърчове, главоболие, замаяност; акне, обриви, контузии (поради отоците), диафореза; хипокалиемична алкалоза, потискане на растежа, хипергликемия; влошаване на язвена болест; мускулна слабост; катаракта. **Противопоказания:** Тежки бъбречни и чернодробни заболявания, СН, АХ, мозъчна атеросклероза, психози, системни микози, кърмене.

H02AB Глюкокортикостероиди и глюкокортикоиди

☞ **Фармакодинамика.** Главен ГКС при човека е кортизолът (хидрокортизон). Втори по значение ГКС е кортизонът, който обаче поради многообразието си НЛР като лекарство се използва рядко. **Регулацията на ГКС** се осъществява от АСТН, чиято продукция се контролира от хипоталамичния кортикотропин-рилизинг фактор (кортиколиберин). Намаленото плазмено ниво на ГКС води до активиране продукцията на кортиколиберин в хипоталамуса, респ. на АСТН в аденохипофизата. АСТН стимулира синтеза и освобождаването на *ГКС от zona fasciculata* на надбъбречната кора. *Повечето ефекти на ГКС са медиирани от цитоплазмени рецептори.* След свързване с тях комплексът *ГКС-рецептор* влиза в клетъчното ядро и *засилва транскрипцията на ядрената ДНК и синтеза на протеини.* Физиологичните ефекти, предизвикани от нормална плазмена концентрация на ГКС, значително се отличават от техните фармакологични ефекти, които се получават при много по-високи плазмени концентрации.

Основните *физиологични ефекти* на ГКС са: стимулиране на гликогеногенезата от аминокиселини; хипергликемия, понижаване на глюкозния толеранс и на чувствителността на инсулиновите рецептори към инсулин (диабетогенен ефект); катаболен ефект, водещ до негативен азотен баланс, вторично отлагане на мазнини в тъканите, потискане на чревната резорбция на калций и мобилизирането му от костите; еозинопения; стимулиране на коагулацията; минералкортикоидни ефекти (Na^+ задръжка с отоци, засилена екскреция на K^+); възбуждане на ЦНС.

Основните *фармакологични ефекти* на ГКС са противовъзпалителен (антиексудативен и антипролиферативен), имunosупресивен, антиалергичен и протившоков. ГКС инхибират пролиферацията на Т-клетките, Т-клетъчния имунитет, както и експресията на гени, кодиращи синтеза на проинфламаторни цитокините IL-1, IL-2, IL-6, INF- α и TNF- α . За противовъзпалителните и имunosупресивните ефекти на ГКС значение имат също следните механизми: инхибиране транскрипцията на гена за COX-2, който нормално се индуцира от медиаторите на възпалението и води до повишаване нивото на възпалителните простагноиди; блокиране витамин D₃-медираната индукция на остеокалциновия ген в остеобластите и модифициране транскрипцията на колагеназния ген; *повишаване синтеза на противовъзпалителния медиаторен протеин липокортин 1, който инхибира фосфолипаза A₂ и блокира продукцията на всички ейкозаноиди.* Значение има също и блокиране продукцията на активиращия тромбоцитите фактор. Други фармакодинамични механизми на ГКС включват: стабилизиране на лизозомните мембрани, потискане миграцията на левкоцитите и мастоцитите в тъканите, потискане синтеза на мукополизахариди и АТФ във възпалителното огнище, понижаване активността на хиалуронидазата, *потискане на Т-хелперните лимфоцити* и отслабване на медираната от тях цитотоксичност.

☞ **Чрез дехидриране на кортизона и кортизола** при първия и втория въглероден атом от молекулата им са получени техните производни – съответно преднизон и преднизолон. Повечето от клинично използваните ГКС са *производни на преднизолон*. Съотношението на противовъзпалителната към минералкортикоидната активност на основните ГКС е: хидрокортизон 1:1, преднизон и преднизолон 4:0.6, метилпреднизолон 5:0.5, триамцинолон 5:0, бетаметазон и дексаметазон 30:0. *С цел засилване на глюкокортикоидната и отслабване на нежеланата минералкортикоидна активност в молекулата на съвременните преднизолонови препарати са включени хидроксилна или метилна група при 16-ия въглероден атом, респ. метилна група, флуорен или хлорен атом в позиция 6 и/или 9 α .*

(1) **Хидрокортизонови препарати:** Hydrocortisone

(2) **Преднизонови препарати:** Prednisone

(3) **Нефлуорирани преднизолони:** Budesonide, Mазipredone, Methylprednisolone, Prednisolone

(4) **Флуорирани преднизолони:** Beclometasone, Betamethasone, Desoxymethasone, Dexamethasone, Fluocinolone, Flumetasone, Flunisolide, Fluticasone, Mometasone, Triamcinolone, Triamcinolone acetanide

☞ **Основни показания.** ГКС се използват в комплексната терапия на *колагенозите* (ревматизъм, РА, първичен хроничен полиартрит, lupus erythematosus disseminatus, полимиозит, дерматомиозит, склеродермия), *алергози* (анафилактичен шок, серумна болест, бронхиална астма, оток на Квинке), *хемопатии* (наследствена хемолитична анемия, тромбопенична пурпура, остра левкемия, лимфогрануломатоза), *кожни заболявания* (екзема, псориазис, пемфигус, erythema exsudativum multiforme), чернодробни заболявания (холестатичен хепатит), панкреатит, нефротичен синдром, след уретротомия по повод стриктура на уретрата и др.

☞ **Лечението с ГКС започва с високи дози.** След получаване на *терапевтичен ефект* се *преминава на по-ниски поддържащи дози.* Спирането на терапията става с постепенно намаляване на дозата, като в края на терапията се включва тетракозактид*. Имunosупресивната активност на ГКС се използва при *трансплантация на тъкани и органи и при някои аутоимунни заболявания.* Като субституиращи средства те се прилагат при *надбъбречна недостатъчност* (болест на Адисон) като допълнение към минералкортикоидната терапия. Локално под форма на *различни мази* върху

кожата и видимите лигавици (конюнктива и др.) се прилагат много флуорирани преднизолонови препарати с мощен противоалергичен и противовъзпалителен ефект: Betamethasone, Flumetasone, Fluocinolone и др. При *бактериални дерматози* са ефективни комбинирани препарати, съдържащи ГКС и антибиотици: Flucinar N и др. При *гингивити и стоматити* се използват унгвенти, съдържащи ГКС (Dontisolon*, Indextol и др.).

☞ **Взаимодействия.** ГКС намаляват ефекта на АХЛ. Те засилват антиексудативната и улцерогенната активност на НСПВЛ. Ензимните индуктори (барбитурати, фенитоин, рифампицин) отслабват техните ефекти. Комедикацията със салуретици, бримкови диуретици или ацетазоламид* увеличава риска от развитие на хипокалиемия.

☞ **НЛР при системно приложение:** *Повишаване на артериалното налягане; отоци; хипергликемия, хипокалиемична алкалоза; синдром на Иценко-Кушинг; остеопороза, патологични фрактури; хирзутизъм; мускулна слабост; СЧ нарушения (диспептични, хеморагични, улцерогенни); психични нарушения, гърчове, световъртеж, главоболие, колебания в настроението; нарушена цикатризация; влошаване на вирусни, микотични и други инфекциозни заболявания; влошаване на язвена болест, АХ, ЗД, чернодробна цироза, епилепсия, глаукома, катаракта, миопатии; забавяне растежа на децата; повишаване чувливост на капилярите; склонност към тромбози; вторична надбъбречна недостатъчност; тератогенен ефект; in vitro несъвместимост с калций-съдържащи разтвори.*

☞ **НЛР при продължително локално приложение:** *Телеангиектазии, сухост, изтъняване и атрофия на кожата; хиперпигментации, хипертрихоза, фоликулити, стероидно акне, дисхромии, катаракта.*

☞ **Противопоказания:** Остеопороза, язвена болест, бактериални дерматози, дерматомикози, туберкулоза и лусес на кожата, вирусни, паразитози (scabies и др.), психози, тежка АХ, тромбози.

BETAMETHASONE – INN (АТС код: H02AB01)

● **BetazonTab®** ("Антибиотик – Разград" АД) – таблетки 0,5 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Celestone®** (Schering-Plough Labo N.V.) – таблетки 0,5 mg (оп. 30 бр.). ▲ Стимулира биосинтеза на протеини, инхибиращи фосфолипаза А₂ в резултат на което потиска метаболизма на арахидонова киселина. Бетаметазон е *флуорометилпреднизолоново производно*. По своя антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен, имunosупресивен и противошоков ефект той неколккратно превишава хидрокортизона. *Важно негово предимство* е, че не проявява минералкортикоидна активност.

Показания: Остра надбъбречна недостатъчност; шокови състояния; остри алергични заболявания (алергични медикаментозни реакции, астматичен статус, уртикария, оток на Квинке и др.); тиреоидни кризи; дифтерия (заедно с антибиотици); колагенози (ревматизъм, РА, lupus erythematosus, остеоартрит, склеродермия); остър подагричен артрит, бурсит, фиброзит, тендовагинит, псориазис, екземи, пемфигус, гнездовидна алопеция; заболявания на кръвта; бронхиална астма, серумна болест, сenna хрема; улцерозен колит, нефротичен синдром и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Таблетките от 0,5 mg се прилагат от 1 до 2 mg/24 h, разделени в 3 до 4 ЕД след хранене. След постигане на терапевтичен ефект ДД бетаметазон се намалява постепенно през 3 или 4 дни.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

BETAMETHASONE DIPROPIONATE & BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE (АТС код: H02AB01)

● **Diprophos®** (Мери Шарп и Доум България ЕООД) – суспензия за инжектиране 7 mg/ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). Представлява стерилна водна суспензия за мускулно или локално инжектиране, съдържаща в 1 ml betamethasone dipropionate 5 mg и betamethasone sodium phosphate 2 mg. ● **Flosterone®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 7 mg/ml в ампули, съдържащи 2 mg бетаметазон динатриев фосфат и 5 mg бетаметазон дипропионат (оп. 5 бр.). ▲ Двата продукта притежават мощен противовъзпалителен (антиревматичен), антиалергичен и имunosупресивен ефект, свързани с непряко инхибиране на фосфолипаза А₂ и други механизми. Комбинацията от бетаметазонов естери с различна степен на разтворимост осигуряват продължително фармакологично въздействие при остри и хронични заболявания, повлияващи се от ГКС.

Показания: РА (при незадоволителен резултат от други терапевтични средства), остеоартрит, бурсит, анкилозиращ спондилит, радикулит, епикондилит, кокцидиния, torticollis, лумбаго, екзостоза, апоневрит; хронична бронхиална астма, status asthmaticus, ангионевротичен оток, тежки форми на сenna хрема, лекарствена болест, серумна болест, ухапвания от насекоми; atopичен дерматит, невродермит, контактен дерматит, тежък соларен дерматит, уртикария, хипертрофичен лихен планус, диабетична липоидна некробиоза, alopecia areata, дискоиден лупус, псориазис, пемфигус, келоиди, херпетиформен дерматит, кистозно акне; дисеминиран лупус, склеродермия, дерматомиозит, periarteriitis nodosa.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: (1) Diprophos се инжектира мускулно при необходимост от системно глюкокортикоидно действие или локално (интраартикуларно, периартикуларно, интралезийно). Дълбоко *мускулно* на възрастни се инжектира обикновено в доза 1–2 ml на ден. При респираторни разстройства, свързани с бронхиална астма, спастичен бронхит, сenna хрема, препаратът облекчава и намалява оплакванията след няколко часа. Комбинираното *локално приложение* на Diprophos с местен анестетик се прави рядко. В този случай първо се изтегля необходимата доза Diprophos от флакона в спринцовката, след това се изтегля същият обем 2% лидокаин и спринцовката се разклаща енергично, за да се получи хомогенна суспензия. *Трябва да се избягват локални анестетици, съдържащи фенол, метилпарабен или пропилпарабен.* Интраартикуларното инжектиране на препарата в доза от 0,5 до 2 ml може да премахне възпалението и сковаността, свързани с РА и остеоартрит след 2 до 4 h. Терапевтичният ефект се задържа в повечето случаи около 30 дни. При остри субделтоидни, субакромиални, олекранонни и препателарни бурсити интрабурсалната инжекция на 1 до 2 ml Diprophos отстранява болката и възстановява пълния обем на движенията само след няколко часа. Препоръчителните дози за *еднократно вътреставно инжектиране* на Diprophos са следните: големи стави (колянна, раменна, тазобедренна) – от 1 до 2 ml; средни стави (китка, лакътна, глезенна) – от 0,5 до 1 ml; малки стави (ходило, ръка, торакс)

– от 0,25 до 0,5 ml. Дерматологичните заболявания често се повлияват добре от *интралезийно приложение* на Diprophos. За интралезийно лечение се препоръчва интрадермално инжектиране на препарата в доза 0,2 ml/cm² с помощта на туберкулинова спринцовка и игла № 26. Сумарната обща доза Diprophos от всички кожни участъци не трябва да е по-голяма от 1 ml. При лечение на *бурсити* обикновено се използва туберкулинова спринцовка с игла № 25. Препоръчват се инжектирания на препарата през едноседмични интервали в следните ЕД: бурсит под твърд или мек мазол – от 0,25 до 0,5 ml; бурсит под калусен шип – 0,5 ml; бурсит над halux rigidis – 0,5 ml; бурсит над изкривяване при петия пръст – 0,5 ml; синовиални кисти – от 0,25 до 0,5 ml; метатарзалгия – от 0,25 до 0,5 ml; тендосиновит – 0,5 ml; периостит – 0,5 ml; остър подагрозен артрит – от 0,5 до 1 ml. След постигане на желания ефект се преминава на по-ниска ПД. Спиране на глюкокортикоидната терапия трябва да става чрез постепенно намаляване на дозата. (2) Flosteron се инжектира еднократно *вътреставно* в следните дози: тазобедрена става от 1 до 2 ml, коленна и раменна става – 1 ml, лакътна става – от 0,5 до 1 ml и малки стави (стерноклавикуларни, метакарпални, интерфалангеални) – от 0,25 до 0,5 ml. При *бурсити* се *инфилтрира* в доза от 0,25 до 1 ml, при синовиални кисти – от 0,25 до 0,5 ml, тендинити – 0,5 ml. При резистенти на друго лечение *псориазис*, *alopexia areata*, *lichen ruber plapus*, *нумурална екзема*, *невродермит* Flosteron се инжектира *интралезийно* в доза не по-голяма от 0,2 ml/cm² (максимално до 1 ml седмично). Строго *интрамускулно* (не венозно!) Flosteron се инжектира в доза 1–2 ампули при *алергични заболявания* и реакции на свръхчувствителност.

Взаимодействия, НЛП и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

DEXAMETHASONE – INN (ATC код: H02AB02)

● **Dexamethason KRKA**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 4 mg/1 ml в ампули (оп. 25 бр.); таблетки по 4, 8, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Dexamethasone Sopharma**® (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 4 mg/1 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 2, 10 и 100 бр.). ● **Dexavenum**® (Pharmaceutical Works Jelfa S.A.) – инжекционен разтвор 4 mg/1 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 10). ● **Neofordex**® (Laboratoires CTRS) – таблетки 40 mg (оп. 10 бр.). ● **Prednisolon F**® (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 0,5 mg (оп. 30 бр.). ▼ Дексаметазон е *флуорометилпреднизолоново производно* с t_{1/2} 200 min. ▲ Той притежава силен противовъзпалителен, антиалергичен, противошоков и имunosупресивен ефект. Противовъзпалителната му активност превишава 5–7 пъти тази на преднизолон и е свързана с непряко инхибиране на фосфолипаза A₂. *Предимство* на дексаметазона е, че не проявява минералкортикоидна активност.

Показания: Остър ревматизъм, РА, спондилартрит, бронхиална астма и други алергози, нефротичен синдром, остра левкоза, болест на Hodgkin, тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия, pemfigus, lupus erythematosus, остра надбъбречна недостатъчност (в комбинация с флудрокортизон). Neofordex е показан за лечение на *възрастни с множествен миелом* в комбинация с други лекарства.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжекционният разтвор на дексаметазон може да прилага венозно (струйно или инфузионно, разреден с физиологичен разтвор или 5% глюкоза), мускулно и локално (*вътреставно*, в кожни лезии и меки тъкани). Орално се предписва след хранене в ДД в зависимост от тежестта на заболяването: при остри заболявания от 5 до 8 mg (разделени в 3 до 4 приема, а при хронични заболявания от 1,5 до 3 mg. ПД дексаметазон е от 1 до 1,5 mg/24 h. В края на терапията се включва тетракозактид*. При тежки астматични пристъпи, мозъчен оток и анафилактичен шок препаратът се инжектира *венозно*. При *анафилактичен шок* дозата е 3 до 8 mg/kg. Тя се въвежда *венозно* за 4 до 5 min. ЕД при *остър астматичен пристъп* е от 0,3 до 0,6 mg/kg. При *мозъчен оток* дексаметазон се въвежда венозно в доза 15 mg/6 h в продължение на 48 до 72 h. При *множествен миелом* Neofordex се назначава в доза 40 mg в един орален прием след хранене. При ПНВ или при итосчени болнии ДД е 20 mg. В края на дексаметазоновата терапия ДД се понижава стъпалообразно до окончателното ѝ спиране.

Взаимодействия, НЛП и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

HYDROCORTISONE – INN (ATC код: H02AB09)

● **Plenadren**® (ViroPharma SPRL) – таблетки с модифицирано освобождаване 5 mg (оп. по 50, 150 и 300 бр.). Показан е за провеждане на ХЗТ при *възрастни* с адренална недостатъчност. ПД е индивидуална. В повечето случаи тя варира от 20 до 30 mg/24 h, в един прием (обикновено сутрин 30 min преди закуска). Може да предизвика: езофагит, гадене, болки в горната част на корема, зъбни ерозии, инфекции на ГДП, седация, световъртеж, ставен оток, отпадналост, понижение на HDL, наддаване на тегло.

METHYLPREDNISOLONE – INN (ATC код: H02AB04)

● **Depo-Medrol**® (Pfizer Enterprises SARL) – суспензия за инжектиране по 40 mg/ 1ml и 80 mg/2 ml (оп. по 1 бр.). ● **Depo-Medrol with Lidocaine**® (Pfizer Enterprises SARL) – суспензия за *вътреставно* или *мекотъканно* инжектиране по 1 и 2 ml, съдържащи по 40 mg/ml метилпреднизолон и 10 mg/ml лидокаин (оп. по 1 бр.). ● **Medrol**® (Pfizer Enterprises SARL) – таблетки 4 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Methylprednisolone Cortico**® (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 4 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Methylprednisolone Sopharma**® (Софарма АД) – прах в ампули, съдържащи по 6,31 mg (оп. по 5 и 10 бр.), 15,78 mg (оп. по 5 и 10 бр.), 40 mg (оп. 10 бр.), 125 mg (оп. 5 бр.) и 250 mg (оп. 5 бр.) с разтворител по 1 ml в ампули. ● **Methylprednisolone Teva**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор 40 mg в стъклен флакон (оп по 1, 3, 5, 10 и 50 бр.). ● **Solu-Medrol**® (Pfizer Enterprises SARL) – прах по 40, 125, 250, 500, 1000 и 2000 mg във флакони плюс разтворител за приготвяне на инжекционен разтвор (оп. по 1 бр.). ▲ Метилпреднизолон има по-силни от преднизолон противовъзпалителен, антиалергичен, противошоков и имunosупресивен ефект. Тези негови ефекти се дължат на непряко инхибиране на фосфолипаза A₂, стабилизиране на лизозомните мембрани и други механизми, описани по-горе. *Предимство* на метилпреднизолон е слабата му минералкортикоидна активност.

Показания: Астматичен пристъп; анафилактичен шок; шокови състояния, предизвикани от травми, изгаряне, миокарден инфаркт, белодробна емболия, остър панкреатит, чернодробна недостатъчност, тежки алергични реакции; остри токсикози при деца; барбитурова интоксикация, ухапвания от отровни змии; хепатит; чернодробна кома; тиреотоксични и адисоновы кризи; облитериращ тромбангит (интраартериално), ревматизъм, генерализирани екзема, хемолитична анемия, лимфогрануломатоза, нефротичен синдром, аногенитален синдром, улцерозен колит, в офталмологията и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Приготвеният *ex tempore* разтвор се инжектира мускулно или бавно венозно (след допълнително разреждане с 5% глюкоза) в ДД 20–40 mg. При много тежки случаи метилпреднизолон се въвежда венозно капково фракционирано в ДД 80 mg. При необходимост от още по-високи дози се използва препаратите Methylprednisolone Solumedrol и Solu-Medrol. При хроничен гломерулонефрит, lupus erythematosus и други *автоимунни заболявания* се провежда *пулсова терапия*: метилпреднизолон се прилага *венозно капково*, разреден с физиологичен разтвор, в много високи ДД (≥ 1000 mg) в продължение на 2–3 дни. След това последва *алтернираща орална терапия*, при която препаратът се прилага посменно един ден във високи дози, а следващият ден в ниски дози. В дните, през които се приемат ниски дози метилпреднизолон, се стимулира ендогенната секреция на ГКС. *Орално* продуктът се приема *след хранене*. При бронхиална астма и други алергични заболявания оралната ДД е 12–40 mg, а ПД е 4–16 mg.

При лечение на *астматичен статус* метилпреднизолон се инжектира на *деца* в доза от 1 до 4 mg/kg i.m. (i.v.) в продължение на 1 до 3 дни. След стабилизиране на пациента ДД се редуцира и по преценка на лекаря се преминава на орална терапия (метилпреднизолон се приема след хранене). Дозировката при кърмачета и малки деца може да бъде намалена до 0,5 mg/kg/24 h, но тя трябва да се съобрази с терапевтичния отговор.

При лечение на реакции на отхвърляне след трансплантация на органи метилпреднизолон се препоръчва в дози от 10 до 20 mg/kg/24 h i.v. в продължение на три дни.

Depo-Medrol (метилпреднизолон под форма на ацетатна сол). Поради *in vitro* несъвместимост той не трябва да бъде смесван с други разтвори или препарати. Прилага се мускулно, вътреставно, периартрикулярно, интрабурсално или в меките тъкани, интралезийно или интаректално. При РА и остеоартрит Depo-Medrol се прилага вътреставно еднократно. В хронични случаи инжекциите могат да бъдат повторени през една, пет или повече седмици. При коленни, глезенни и раменни стави ЕД варира от 20 до 80 mg. При лакътни и гревенни стави ЕД е от 10 до 40 mg. При малки стави (метакарпофарингеални, интерфалангеални, стероноклавикуларни, акромиоклавикуларни) ЕД варира от 4 до 10 mg.

Depo-Medrol with Lidocaine е показан като адювантна локална терапия за краткосрочно приложение (за преодоляване на остър епизод или екзацербация) и когато е необходимо допълнителен анестетичен ефект в следните случаи: синовит при остеоартрит, РА, бурсит, остър подагрозен артрит, епикондилит, остър специфичен тендосиновит, посттравматичен остеоартрит, кистични тумори на апоневрозите и сухожилията (ганглиони). Поради *in vitro* несъвместимост продуктът не трябва да бъде смесван с други разтвори или препарати. Дозировката на Depo-Medrol with Lidocaine е като тази на Depo-Medrol. Парентералните суспензии трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на чужди частички или обезцветяване преди приложение.

Solu-Medrol (метилпреднизолон натриев сукцинат) се прилага мускулно, венозно или под форма на венозна инфузия. *Педиатричната ДД не трябва да е по-ниска от 0,5 mg/kg*. При животозастрашаващи състояния на *възрастни* продуктът се инфузира венозно в доза 30 mg/kg в продължение на 30 min. Тази доза може да се повтори през интервали от 4 до 6 h в продължение на 48 h. При *изострени ревматични заболявания* Solu-Medrol се инфузира венозно за минимум 30 min по една от следните две схеми за пулсово лечение в ДД: 1000 mg в продължение на 1 до 4 дни или 1000 mg през 30 дни в продължение на 6 мес. При МС в периоди на екзацербация той се прилага в ДД 1000 mg в продължение на 3–5 дни по форма венозно пулсово лечение, като се инфузира за не по-малко от 30 min. Ако не настъпи подобрение курсът може да бъде повторен в рамките на 7 дни. За *подобряване качеството на живот при онкопациенти* в терминален стадий Solu-Medrol се въвежда венозно в доза ДД 125 mg в продължение на не повече от 8 седмици. При лека до умерена *еметогенна химиотерапия* препаратът се инжектира бавно венозно в доза 250 mg в продължение най-малко на 5 min 1 h преди началото на химиотерапията. Тази ЕД метилпреднизолон се повтаря непосредствено при започване на химиотерапията и при изписване на пациента. При *остра гръбначномозъчна травма* лечението започва в първите 8 h. Ако лечението стартира още в първите 3 h метилпреднизолон се въвежда болус венозно в продължение на 15 min в доза 30 mg/kg; следва пауза от 4 до 5 min, след което започва непрекъснатата венозна инфузия на препарата в доза 5,4 mg/kg/h в продължение на 23 h. За прилагане на инфузията с помощта на перфузор трябва да се използва вена, различна от тази, през която е бил инжектиран венозният болус. При *екзацербация на ХОББ* Solu-Medrol се прилага венозно в доза 0,5 mg/kg на всеки 6 h в продължение на 72 h или 125 mg венозно на всеки 6 h в продължение на 72 h, след което се преминава на орален ГКС и дозата постепенно се понижава. Терапевтичният курс продължава минимум 14 дни. По време на имунизация трябва да се избягва използването на ГКС поради техния имunosупресивен ефект.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. в *Общата част* по-горе.

PREDNISOLONE – INN (АТС код: H02AB06)

● **Decortin H® 5** (Merck KaA) – таблетки 5 mg (оп. 50 бр.). ● **Decortin H® 20** (Merck E. AG) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ● **Prednisolon Cortico®** (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 5 mg (оп. 20 бр.). ● **Sintredius®** (Merck KaA) – перорален разтвор 1 mg/ml в контейнер с обем 5 ml (оп. 1 бр.). ▼ Преднизолон е *хидрокортизоново производно* с $t_{1/2}$ 200 min. ▲ Във фармакологично отношение той е около 5 пъти по-активен от хидрокортизона и предизвиква по-леки минералокортикоидни НЛР. Притежава значителен антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен, имunosупресивен и противовошочков ефект, дължащи се на стабилизиране на лизозомните мембрани, непряко инхибиране на фосфолипаза A₂ и други механизми.

Показания: Остър ревматизъм, ревмокардит, спондилартрит, периартрит, болест на Адисон, адреногенитален синдром, алергични заболявания (bronхиална астма, свръхчувствителност към лекарства, серумна болест), хепатит, чернодробна кома, хипогликемични състояния, липоидна нефроза, остра левкемия, болест на Ходжкин, тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия; пемфигус. Преднизолон се включва в състава на паста за биологично лечение на зъбната пулпа и на емулсии – за лечение на афтозен стоматит.

Приложение: Преднизолон се предписва *орално след хранене* при остри заболявания в началото по 30–60 mg/24 h, а при хронични – по 5–10 mg/24 h (същата ДД се прилага като ПД след отзвучаване на острите явления).

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. в *Общата част* по-горе.

PREDNISONE – INN (АТС код: H02AB07)

● **Dehydrocortison®** (Антибиотик – Разград АД) – таблетки по 5 mg (оп. 60 бр.). ● **Lodotra®** (Horizon Pharma GmbH) – таблетки по 1, 2 и 5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ▲ Преднизон е производно на кортизона с около 4 пъти по-висока противовъзпалителна и много по-слаба минералкортикоидна активност в сравнение с него (вж. табл. H1 по-горе). Той проявява още антиалергичен, имunosупресивен и протившоков ефект. Действието на преднизон е свързано със стабилизиране на лизозомните мембрани, непряко инхибиране на фосфолипаза A₂ и други механизми.

Показания: Ревматизъм, РА, спондилартрит, бронхиална астма, остра левкоза, колагенози, periarteriitis nodosa, невродермит, екзема, пемфигус, кератит, иридоциклит.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Преднизолон се приема *орално след хранене*. (1) При ревматизъм лечението започва с ДД 20–50 mg, разделени в 3–4 приема. След достигане на терапевтичен ефект ДД се намалява с 2,5 mg през интервали от 2–4 дни до установяване на ПД – около 5–15 mg дневно. (2) При РА продуктът се прилага продължително време, но в ниски ДД (5–10 mg). (3) При пемфигус, остра левкемия и остри хемолитични кризи могат да се използват по-високи ДД преднизон, достигащи 100 mg. МЕД преднизон за възрастни е 15 mg p.o.; МДД е 100 mg p.o.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

H03 ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА

H03A Тиреоидни лекарства

☞ **Стандартната терапия** при хипотиреоидизъм се провежда с T₄ (левотироксин) p.o. независимо, че чревната му резорбция е непълна и вариабилна. За да се получи терапевтичен ефект, е необходимо T₄ да се прилага в дози, осигуряващи му по-високи плазмени концентрации в сравнение с физиологичните. *Добър критерий за правилно провеждана терапия са нормалните серумни концентрации на TSH.* При болни с ИБС обаче бързото засилване на основната обмяна може да предизвика ексцесивна кардиална стимулация.

☞ Затова тироксинът трябва да се прилага в постепенно повишаващи се дози. Поради дългият му плазмен полуживот стабилни плазмени концентрации от една фиксирана доза могат да се постигнат едва след около 5 седмици. T₃ обикновено се запазва като резервно средство за лечение на тежки форми на хипотиреоидизъм (напр. микседемна кома). Неговата по-голяма фармакологична активност в сравнение с тази на T₄ и по-кратък t_{1/2} позволяват бързо да се достигне ТПК. Прилага се *орално*, а при кома – i.v.

H03AA Тиреоидни хормони (тиреомиметици)

LEVOTHYROXINE SODIUM – INN (АТС код: H03AA01)

● **Accu-Thyrox®** (Galenica SA) – перорален разтвор с концентрация 25 mcg/ml, 50 mcg/ml и 100 mcg/ml в стъклени бутилки по 100 ml (оп. по 1 бр. с пластмасова 5-милилитрова дозираща спринцовка). ● **Euthyrox® 25** (Merck KGaA) – таблетки 25 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox® 50** (Merck KGaA) – таблетки 50 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox® 75** (Merck KGaA) – таблетки 75 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox® 100** (Merck KGaA) – таблетки 100 mcg (оп. 100 бр.). ● **Euthyrox® 125** (Merck KGaA) – таблетки 125 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 50®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 50 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 100®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 100 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 150®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 150 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **TevaThyrox®** (Тева Фармасютикс Бългрия ЕООД) – таблетки по 50 и 100 mcg (оп. по 28, 50, 56, и 100 бр.). ▼ Има p.o. бионаличност до 80%, t_{max} 5–6 h, Vd около 10–12 литра (1/3 от екстратиреоидния T₄ се съдържа в черния дроб), СПП 99,97% и t_{1/2} средно 7 дни (при хипертиреоидизъм – 3 до 4 дни; при хипотиреоидизъм – 9 до 10 дни). Част от T₄ в кръвта се дейодира до T₃. Левотироксин не преминава диалпацентарно. Тиреоидните хормони се метаболизират в черния дроб, бъбреците, мозъка и мускулите. Метаболитите им се екскретират с урината и фекалиите. Системният денонощен клирънс на левотироксин е 1,2 литра плазма. ▲ Левотироксин засилва използването на кислорода в тъканите, повишава основната обмяна, а също – и чувствителността на адренорецепторите към NA. Повишава възбудимостта на възбудно проводната система на сърцето. Засилва диурезата. Във високи концентрации потиска гликогеносинтеза, а в ниски го стимулира. Засилва синтеза и мобилизирането на свободни мастни киселини. Активира аденилатциклазата. Ефектът му се проявява бавно (след 3–5 дни) и продължава 7–10 дни.

Показания: Терапия на еутиреоидна струма, главно при възрастни, когато йодът не е показан (при лека форма лечението продължава 6 до 24 мес.); профилактика срещу рецидив след струмектомия и тиреоидектомия, в зависимост от хормоналния постоперативен статус (нерядко лечението продължава цял живот); субституираща терапия на хипотиреоидизъм, вкл. по време на бременност и кърмене; супресивна терапия при carcinoma gl. thyroideae;

съпътстваща терапия при хипертиреозидизъм (за периода, през който се приема антихипертиреоидния препарат); диагностика при супресивна сцинтиграфия на щитовидната жлеза.

Рискова категория за бременност: А.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Преди започване на лечението с тиреоидни hormони трябва да се изключат или лекуват следните заболявания: коронарна недостатъчност, angina pectoris, атеросклероза, АХ, хипофизна недостатъчност, надбъбречна недостатъчност, тиреоидна автономия. Ако се предполага тиреоидна автономия, трябва преди лечението да се проведе TRH тест или да се направи супресивна сцинтиграфия. Индивидуалната ДД се определя въз основа на резултатите от лабораторните тестове (вкл. базална серумна концентрация на TSH) и клиничните прегледи. Левотироксин се предписва орално, като ДД се приема наведнъж сутрин на гладно 30 min преди закуска (с малко течност). Бебетата получават цялата ДД най-малко 30 min преди първото хранене, като таблетките предварително се суспензират във вода и получената суспензия се приема с допълнително количество течност или се използва пероралният разтвор. С изключение на бебета, където бързото заместване е важно, терапията с левотироксин трябва да започне с ниска ДД, която следва да се увеличава постепенно през интервал от 2 до 4 седмици, докато се достигне необходимата субституираща доза (табл. H2). При ПНВ, болни с ИБС, пациенти с тежък или съществуващ от дълго време хипотиреоидизъм се изисква специално внимание; при започване на терапията с тиреоидни hormони трябва да се назначава начална ниска ДД (напр. 12,5 mcg), която след това се повишава постепенно с 12,5 mcg/14 дни при често мониториране на тиреоидните hormони. Клиничният опит показва, че по-ниските ДД са достатъчни при лечение на пациенти с малка т.м. или с голяма нодозна струма.

Таблица H2. Дозирание на левотироксин

Показания	Препоръчвана ДД
Лечение на еутиреоидна струма	75–200 mcg
Профилактика на рецидив след операция на еутиреоидна струма	75–200 mcg
Субституираща терапия на хипотиреоидизъм при възрастни	
– начална ДД	25–50 mcg
– поддържаща ДД	100–200 mcg
Субституираща терапия на хипотиреоидизъм при деца	
– начална ДД	12,5–50 mcg
– поддържаща ДД	100 до 150 mcg/m ²
Съпътстваща терапия при лечение на хипертиреозидизъм с тиреостатици	50–100 mcg
Супресивна терапия на тиреоиден карцином	150–300 mcg

Забележка: При супресивна сцинтиграфия на щитовидната жлеза левотироксин (Euthyrox 100 mcg) се прилга в ДД 2 таблетки (= 200 mcg) в седмица 2 и седмица 1 преди теста.

Взаимодействия: Пропилтиоурацил, ГКС, бета-адренормиметиците, амиодарон и йод-съдържащите контрастни диагностични лекарства инхибират плазмената конверсия на T4 в T3 и могат да предизвикат както хипер-, така и хипотиреоидизъм. Барбитуратите и други ензимни индуктори могат да повишат чернодробния клирънс на T4. Антидепресантът сертралин и антималярийната комбинация хлороквин/прогванил* отслабват ефикасността на T4 и повишават плазмените концентрации на TSH. Салицилатите, кумариновите антикоагуланти, фенитоин, фуросемид (във високи дози – 250 mg) и клофибрат могат да изместят T3 и T4 от тироксин-свързващия глобулин и да засилят техните ефекти. Колестирамин*, колестипол*, алуминий-съдържащите антиациди, сукралфат*, калциевият карбонат и желязосъдържащите препарати намаляват чревната резорбция на левотироксин и отслабват неговата активност. Левотироксин отслабва хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства. По тази причина преди започване на терапия с тиреоидни hormони нивата на кръвната захар трябва да се контролират често и да се адаптира ДД на антидиабетичния препарат (ако е необходимо).

НЛР, свързани с предозиране (повишените серумни нива на T3 са по-сигурен показател за предозиране, отколкото повишените нива на T4): Нервност, безсъние, диария, мускулни потрепвания, изпотявания, главоболие, намаление на т.м., тахикардия, сърдечни ритъмни нарушения. Лечението се провежда с бета-блокери и евентуално чрез плазмафереза. При суицидни опити еднократното приемане на 10 mg T4 е било понасяно без оплаквания. **Противопоказания:** Нелекувана бъбречна или хипофизна недостатъчност, нелекувана тиреотоксикоза; пациенти с галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозна малабсорбция; свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества (лактоза, царевична скорбяла, кроскармелоза, магнезиев стеарат VS, желатина). Лечение с левотироксин не трябва да започва при болни с ОМИ, остър миокардит, остър панкреатит.

H03C Йодна терапия

H03CA Йодна терапия

JODTHYROX® (АТС код: H03CA00) (Merck KGaA) – таблетки (оп. 50 бр.), съдържащи по 0,1 mg T4 и йод.

Показания: Еутиреоидна и йоднедоимъчна струма; профилактика на рецидиви след резекция на йоднедоимъчна струма.

Приложение: Лечението започва с половин таблетка йодтирокс сутрин 30 min преди закуска. След 2 до 4 седмици при недостатъчен терапевтичен ефект ДД се удвоява. При бременност препаратът се приема в ДД от 1 до 1,5 таблетка.

Взаимодействия: Колестирамин* намалява чревната резорбция на йодтирокс.

Противопоказания: ИБС, ритъмни нарушения, СН, аденоматозна струма, БН, панкреатит.

H03B Антитиреоидни лекарства (тиреостатици)

☞ **Механизъм на действие.** Повечето тиреостатици *потискат биосинтеза на T4 и T3 чрез инхибиране на пероксидазата*. Към тях се отнасят benzylthiouracil*, carbimazole*, methylthiouracil*, propylthiouracil и thiamazole (фармакологично активен метаболит на карбимазол*). Тиреостатиците *преминават диаплацентарно*. В резултат новороденото може да има струма, която персистира и по време на кърмене. Използването на T4 по време на бременността е напълно неефективно, защото T4 не преминава диаплацентарно. Известно количество от приложената ДД тиоурейни лекарства се екскретира с майчиното мляко.

☞ **Терапевтични подходи при хипертиреозидизъм.** В САЩ и редица страни на ЕС лекарство на избор при тиреотоксикоза е карбимазол*. Той всъщност е предлекарство, което в черния дроб се превръща в активен метаболит – тиамазол. Използват се възможно най-ниските дози, контролиращи основните клинични симптоми и нормализиращи плазмените нива на T4 и T3. Лечението продължава 2–18 мес. При пациенти, резистентни на тиреостатици, обикновено се използват високи дози карбимазол*, но за да се предотврати развитието на хипотиреозидизъм в тези случаи се прилага и T4. В около 40% от пациентите с тиреотоксикоза се постига оптимален терапевтичен ефект с тиреостатици. В останалите случаи се прилага субтотална тиреоидектомия или радиоактивен йод (¹³¹I), но и при двата метода след няколко месеца или години може да се развие хипотиреозидизъм. Преди *хирургично лечение* пациентите трябва да приемат във високи дози орално калиев йодид в продължение на 2 седмици. *Във високи дози йодидите инхибират синтеза и секрецията на T4 и намаляват васкуларността на хиперплазиралата тиреоидна жлеза*. Преди *радиоактивно лечение* с ¹³¹I пациентите трябва да бъдат стабилизирани с карбимазол или друг тиреостатик с цел да се намали рискът от развитие на тиреотоксични кризи. *Токсичната нодуларна струма* може да бъде хирургично отстранена, но радиоактивният йод е много по-ефективен, тъй като изотопът се поглъща избирателно от абнормната тъкан. Мултинодуларната токсична струма често се лекува с ¹³¹I.

☞ **Бременност.** Пероксидазните инхибитори преминават диаплацентарно и могат да предизвикат фетална гуша. Thiamazole може да причини aplasia cutis у новороденото. Сравнително най-слаб е тератогенният риск на пропилтиоурацила, който е лекарство на избор при хипертиреозидизъм у бременни. Радиоактивният йод (¹³¹I) преминава диаплацентарно, нарушава феталната тиреоидна функция и дори може да предизвика тежък хипотиреозидизъм. Калиевият йодид във високи дози, използван с цел да предотврати секрецията на T4 и T3 при тежки клинични форми на хипертиреозидизъм, също преминава диаплацентарно и може да причини фетална гуша с големи размери, водеща до респираторна депресия у новороденото.

H03BA Тиоурацили

PROPYLTHIOURACIL – INN (АТС код: H03BA02)

● **Propylcil®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – таблетки 50 mg (оп. 100 бр.). ▲ Пропилтиоурацил блокира ензима пероксидаза, а също – превръщането на T4 в T3.

Показания: Тиреотоксикоза.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Назначава се орално в ДД 300–600 mg, разделена в 3 приема. ПД е 50–150 mg/24 h. В сравнение с други тиреостатици пропилтиоурацил има по-висока степен на СПП (75–80%) и освен това при pH 7,4 в по-голямата си част той е йонизиран. Затова само малка част от него преминава диаплацентарно, а също – в майчиното мляко. Ако по време на бременността майката приема пропилтиоурацил, сърдечната дейност на плода трябва да се контролира редовно и ако тя превиши 150/min, ДД на тиреостатика трябва да се увеличи.

Нежелани реакции: Отоци, замаяност, световъртеж, главоболие, фебрилитет, кожни обриви и васкулит, екзофолитивен дерматит, алоpecia, гуша, констипация, повишаване на т.м., възпаление на слюнчените жлези, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, холестатична жълтеница, хепатит, артралгия, неврит.

Противопоказания: Повишена чувствителност към пропилтиоурацил.

H03BB Сяра-съдържащи имидазолени производни

THIAMAZOLE – INN (АТС код: H03BB02)

● **Metizol®** (Mada Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 5 mg (оп. по 25 и 50 бр.). ● **Thyrozol®** (Merck KGaA) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 20, 30, 550 и 100 бр.). **USAN:** Methimazole. ▼ Тиамазол е активният метаболит на карбимазол. Има р.о. бионаличност 80 до 95%, начало на антитиреоидния ефект след 30–40 min и t_{1/2} 4 h. Не се свързва с плазмените протеини. Тиамазол преминава диаплацентарно и може да предизвика формирането на гуша и хипотиреозидизъм в плода, ако се използва във високи ДД. Тиамазол преминава в кърмата. Концентрациите му в майчиното мляко са равни на тези в плазмата. Излъчва се с урината. ▲ Тиамазол потиска пероксидазата. Намалява основната обмяна.

Показания: Консервативна терапия на хипертиреозидизъм (базедова болест или тиреоидна автономия), предоперативна терапия на хипертиреозидизъм, преди лечение на хипертиреозидизъм с радиоактивен йод до настъпване на неговия ефект, временно лечение на хипертиреозидизъм след терапия с радиоактивен йод, лечение на латентен

хипертиреозидизъм, на анамнеза за хипертиреозидизъм преди излагане на действието на йод (напр. при изследвания с йод-съдържащи рентгеноконтрастни лекарства).

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Тиамазол се предписва орално, като ДД се разделя на три равни ЕД през 8 h. При съпътстваща терапия с левотироксин в зависимост от степента и тежестта на хипертиреозидизма началната ДД тиамазол в първите 3–6 седмици варира от 20 до 40 mg. При необходимост дозата се понижава до 5–10 mg/24 h. При монотерапия лечението започва с 2,5–10 mg/ден тиамазол. МДД тиамазол за възрастни е 50 mg. При бременност тиамазол следва да се прилага във възможно най-ниската ДД (2,5–10 mg) без съпътстваща терапия с тиреоидни хормони. Таблетките трябва да се поглъщат цели след хранене, с малко количество вода. Предоперативно тиамазол се приема по 20 до 40 mg на ден, докато симптомите на хипертиреозидизма изчезнат. За да се скъси предоперативния период, тиамазол може да се приема в комбинация с бета-блокери и/или йод-съдържащ препарат. При терапия с ¹³¹I тиамазол се прилага в ДД 20–40 mg, а след терапия с радиоактивен йод – по 20 или 10–5 mg дневно. За провеждане на профилактично лечение на латентен хипертиреозидизъм преди йодна експозиция тиамазол се назначава в ДД 20–40 mg в комбинация с Т4.

Взаимодействия: Йодният дефицит повишава, а йодният излишък намалява клиничния отговор към тиамазол.

Нежелани реакции: С честотата над 10% – фебрилитет, обриви, левкопения; от 1 до 10% – замаяност, гадене, повръщане, гастралгия, влошен вкус, агранулоцитоза; под 1% – оток, световъртеж, главоболие, сърбеж, уртикария, алоpecia, запек, намаляване на т.м., тромбоцитопения, апластична анемия, холестатична жълтеница, артралгия, парестезия, възпаление на слюнчените жлези. При **предозиране** тиамазол предизвиква растеж на гуша и хипотиреоидизъм. Това налага незабавно намаляване на неговата ДД и допълнителна субституция с Т4. **Абсолютни противопоказания:** Доказана свръхчувствителност към тиамазол, анамнеза за увреждане на костния мозък при предишна терапия с карбимазол или тиамазол. **Относително противопоказание:** Кожни алергични реакции към тионамиди в миналото; големите гуши, които притискат трахеята, трябва да се лекуват с тиамазол (в комбинация с Т4) само за кратък период от време.

H03C Йодна терапия

H03CA Йодици

POTASSIUM IODIDE or IODINE (АТС код: H03CA00)

● **Antistrumin®** (Sopharma AD) – обвити таблетки, съдържащи по 0,5 и 1 mg калиев йодид (оп. по 20 бр.). ● **Jodid 200®** (Merck KGaA) – таблетки, съдържащи 200 mcg йод (оп. 100 бр.). ● **Kalii iodidum** (“Рамкофарм” ООД, София) – таблетки 65 mg (оп. 10 бр.). **DCI:** Kalii iodidum. ▼ Йодът почти напълно се резорбира в тънкото черво. Той обаче има добра перкутанна и пермукозна резорбция, което трябва да се има предвид при непреднамереното му приложение. Средният обем на разпределение на йод е 23 литра. Серумните нива на неорганичния йод са най-често в границите от 0,1 до 0,5 mcg/dl. Йодът кумулира в щитовидната жлеза, слюнчените и млечните жлези, стомаха. Неговите концентрации в слюнката, кърмата и стомашния сок са 30 пъти по-ниски от тези в плазмата. Йодът се екскретира с урината, което може да се измери в mcg/g креатинин. ▲ Адекватният р.о. прием на йод е съществен за ендемичния синтез на Т4 и Т3 и за нормалната функция и морфология на щитовидната жлеза. Според СЗО ДФН йод за възрастни са от 150 до 300 mcg. **ДФН йод по време на бременност са 200 mcg.** Неадекватният йоден прием може да доведе до развитие на ендемична гуша и в крайни случаи до кретенизъм. Приложен във високи ДД, надхвърлящи 100 пъти ДФН, калиевият йодид се натрупва селективно в щитовидната жлеза и тиреоглобулина и възпрепятства акумулирането на радиоактивните изотопи на йода (¹³¹I, ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I) и технеция. По този механизъм калиевият йодид осигурява протекция на щитовидната жлеза от незабавните и отложените ефекти на йонизиращата радиация, емитирана от радионуклидите.

Приложение: (1) Препаратите Antistrumin и Jodid, съдържащи *ниски дози йод*, се прилагат профилактично при йоден недоимък, вкл. по време на бременност и кърмене (ДФН йод са от 100 до 200 mcg); за предотвратяване на повторен растеж на гуша след завършване на лечение с тиреоидни хормони или след операция на гуша, дължаща се на йоден недоимък; лечение на гуша, дължаща се на йоден недоимък при деца и юноши. Таблетките се приемат след хранене, с вода. На възрастни и деца над 7 г. калиевият йодид се предписва в доза 1 mg/7 дни; деца от 3 до 7 г. – по 0,5 mg/7 дни и деца от 1 до 3 г. – по 0,5 mg/15 дни. При бременност и кърмене препаратът Jodid се приема по 0,2 mg на ден, а Antistrumin – по 1 mg/7 дни. (2) Таблетките *калиев йодид от 65 mg (еквивалентни на 50 mg йод)* са показани за блокиране или намаляване на натрупването на радиоактивни йодни изотопи в щитовидната жлеза и съответно намаляване на риска от хипотиреоидизъм и тиреоиден карцином в условия на инциденти, свързани с радиоактивно замърсяване и отделяне на йодни технициев радионуклиди (напр. при аварии в АЕЦ, терористични актове и др.). Препоръчаните ДД калиев йодид в такива случаи са: за възрастни, вкл. бременни жени и майки, които кърмят – 2 таблетки; деца от 3 до 18 г. – 1 таблетка (подрастващи с т.м. ≥70 kg приемат 2 таблетки); деца от 1 до 36 мес. – по ½ таблетка; новородени (бебета до 30 дни) – по ¼ таблетка. Препоръчителните дози се приемат възможно най-бързо след инцидента и предполагаема експозиция до 3 h. Калиевият йодид се приема ежедневно докато съществува риск от експозиция (напр. чрез инхалиране на замърсен въздух или консумация на замърсена храна). На новородени, бременни и кърмещи жени е препоръчително да се приеме единствено ЕД калиев йодид и те да бъдат незабавно изведени на безопасно, неконтаминирано място.

Калиевият йодид трябва да се прилага внимателно при пациенти със СН, хиперкалиемия или туберкулоза. Поради наличието на захароза като помощно вещество, Antistrumin е неподходящ при данни за вродена непоносимост към фруктоза, синдром на малабсорбция на глюкоза и галактоза и дефицит на изомалтоза. Калиевият йодид се екскретира с кърмата и може да предизвика обриви и хипофункция на щитовидната жлеза у кърмачето. По време на бременност или

кърмене калиев йодид трябва да се прилага само при доказан йоден недоимък, когато очакваната полза превишава потенциалния риск за фетуса и кърмачето.

Нежелани реакции в посочените ДД не се наблюдават. При *остро токсично предозиране* на калиев йодид се наблюдават кафяво оцветяване на лигавиците, повръщане, болки в корема, дехидратация, шок; в редки случаи – езофагеална стеноза. *Хроничното предозиране* може да предизвика развитие на *йодизъм* (ринит, конюнктивит, бронхит, гастроентерит) и йод индуциран хипертиреозидизъм (изискващ лечение с тиреостатици, плазмафереза, а понякога – и тиреоидектомия). **Противопоказания:** Тиреоидит на Хашимото, автономни нодозни струми, хипертиреозидизъм, свръхчувствителност към калиев йодид.

H04 ПАНКРЕАТИЧНИ ХОРМОНИ

H04AA Гликогенолитични хормони

GLUCAGON – INN (АТС код: H04AA01)

● **GlucaGen® HupoKit** (NovoNordisk A/S) – прах 1 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр.). Глюкагонът е полипептиден хормон, изолиран от алфа-клетките на лангерхансовите острови на панкреаса. Като лекарство се получава от екстракт на говежди или свински панкреас. ▼ Човешкият, свинският и говеждият глюкагон имат еднакъв полипептиден строеж, включващ верига от 29 аминокиселини, с $t_{1/2}$ 10 min. ▲ Заедно с инсулина глюкагонът играе важна роля в глюкозната хомеостаза. Хипергликемизиращият му ефект се дължи на стимулиране на чернодробната гликогенолиза и засилване отделянето на катехоламини от надбъбречната медула. Освен това той потиска тонуса на СЧТ, намалява продукцията на солна киселина и панкреатични ензими. Проявява положителен инотропен ефект и засилва екскрецията на електролити с урината.

Показания: Тежки хипогликемии, свързани с предозиране на инсулин при болни от ЗД или във връзка с предизвикан инсулинов шок у психично болни; като адювантно лекарство при рентгеновата диагностика на стомаха и червата (защото забавя евакуацията на чревното съдържимо).

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Преди употреба продуктът се разтваря с приложен разтворител. Полученият разтвор се инжектира подкожно, мускулно или венозно в доза 0,5–1 mg. При необходимост след 20 min същата доза може да се повтори.

Нежелани реакции: Повръщане, алергични прояви. **Противопоказания:** Феохромоцитом, глюкагоном, инсулином.

H05 ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ КАЛЦИЕВАТА ХОМЕОСТАЗА

H05A Паратиреоидни хормони и техни аналози

H05AA Паратиреоидни хормони

PARATHORMON* – INN (АТС код: H05AA03). В присъствие на витамин D паратхормонът стимулира резорбцията на Ca^{2+} , Mg^{2+} и фосфатни аниони през лигавицата на тънкото черво. Това най-вероятно се опосредства от cAMP подобно на другите пептидни хормони. Паратхормонът се инжектира подкожно или мускулно в доза 20 до 40 UI/ 24 h при хипопаратиреоза, тетания и спазмофилия.

TERIPARATIDE – INN (АТС код: H05AA02)

● **Movymia®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционен разтвор 20 mcg/80 mcl в патрони с обем 2,4 ml (оп. по 1 и 3 бр.).
● **Terrosa®** (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор 20 mcg/80 mcl в патрони с обем 2,4 ml (оп. по 1 и 3 бр.).
Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Терипаратид е БПЛ. Представява човешки рекомбинантен ПТХ с подобна активност. Той стимулира остеобластите клетки и отслабва активността на остеокластите, в резултат на което повишава отлагането на нова костна тъкан в трабекуларната и кортикална костна повърхност. У постменопаузални жени значително намалява честотата на вертебралните и невертебрални фрактури, без тези на бедрената кост.

Показания: Остеопороза у постменопаузални жени или при мъже с повишен фракционен риск; остеопороза при двата пола, свързана с продължителна терапия с ГКС.

Приложение: Препоръчителната ДД терипаратид е 20 mcg, инжектиран подкожно в областта на бедрото или корема. Максималната продължителност на лечение е 24 мес. Не е необходима промяна на ДД при ПНВ. Курсът с този продукт не трябва да се повтаря през останалата част от живота. Пациентите следва да получават допълнително калций и витамин D, ако техният алиментарен прием е недостатъчен.

Нежелани реакции: Анемия, хиперхолестеролемия, хиперкалциемия $> 3,25$ mmol/l, депресия, главоболие, замаяност, световъртеж, синкоп, ишиас, палпитации, хипотония, диспнея, гадене, повръщане, хиатусна херния, ГЕРБ, повишено потене, миалгия, мускулни крампи, артралгия, инконтиненция на урина, полиурия, нефролитиаза, БН, умора, гръдна болка, сърбеж и кръвонасядане в областта на инжекционното място, генерализирана уртикария, повишаване на т.м. и плазмените нива на алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество, бременност, кърмене, тежко бъбречно увреждане, хиперпаратиреоидизъм, болест на Paget, неизяснено повишаване на алкалната фосфатаза, малигном на скелета, костни метастази, предшествваща външна лъчетерапия или имплантирана радиотерапия на скелета.

H05B Антагонисти на паратиреоидния хормон

H05BA Калцитонинови препарати

CALCITONIN – INN (АТС код: H05BA01)

● **Miacalcic®** (Novartis Pharma S.A.S.) – инжекционен разтвор 100 UI/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). Калцитонин е едноверижен *полипептиден хормон*, състоящ се от 32 аминокиселини. Той се продуцира главно от парафоликуларните клетки на щитовидната жлеза и в по-малка степен – от околощитовидните жлези и тимуса. Като лекарство се получава от *съомга*. ▲ Ефектът на калцитонин се проявява по-бързо при назално приложение, поради по-бързото достигане до хипоталамуса, регулиращ болковата реакция. Калцитонин се свързва със специфични рецептори в остеокластите и посредством cAMP инхибира деминерализацията на костите. *Стимулира минерализацията на костите*, извършвана от остеобластите, което се проявява с *понижаване на плазмените нива на калция и фосфора* и екскреция на хидроксипролин с урината. Потиска тубулната реабсорбция на калций, фосфати и натрий и засилва уринната им екскреция. При хиперкалциемия калцитонин понижава плазменото ниво на Ca^{2+} и фосфати. Регулира нарушения минерален баланс в костната тъкан при болестта на Paget (деформираща остеоидистрофия). Подобрява калциевата обмяна. Калцитонин има *силен аналгетичен ефект при костни болки*, свързани с остеопороза и артроза.

Показания: Болест на Paget, вторична хиперкалциемия (свързана с метастази в костите и с малигнени костни тумори), хиперпаратиреоидизъм, предозиране и интоксикация с витамин D, първи стадий на болестта на Sudeck; постменопаузална остеопороза.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с калцитонин трябва да се ограничи за възможно най-кратко време при употреба на минималната ефективна доза. Той може да се прилага вечер, преди лягане, за да се избегнат гаденето и повръщането, възникващи в началото на терапията. **(1)** При *болестта на Paget* се инжектира подкожно или мускулно в доза 100 UI/24 h, когато алтернативно лечение е неподходящо или неефективно. При прилагане на минимална доза от 50 UI три пъти седмично също се постига клинично и биохимично подобрене. Продължителността на лечението се ограничава до 3 мес.; по-продължителната и периодична терапия се основава на оценка на съотношението полза/риск. **(2)** При *малигнена хиперкалциемия* препаратът се прилага в начална доза 100 UI s.c. (i.m.) на всеки 6 до 8 h. Може да се прилага чрез венозна инжекция след предварителна рехидратация. Ако терапевтичният отговор не е задоволителен, дозата може да се повиши максимално до 100 UI на 6 до 8 h. При тежки или спешни случаи калцитонин може да се въвежда чрез венозна инфузия до 10 UI/kg в 500 ml физиологичен разтвор в продължение на най-малко 6 h. **(3)** Препоръчителната доза за предотвратяване на *остра костна загуба*, дължаща се на внезапна имобилизация, е 100 или 50 UI два пъти дневно в продължение на 2 до 4 седмици, подкожно или мускулно. Дозата може да се намали до 50 UI/24 h при започване на раздвижване.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, дланите и стъпалата; алергични прояви, повръщане, гастралгия, диария, често уриниране, главоболие, дихателни смущения, хиперемия, болки в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към калцитонин.

H05BX Други антипаратиреоидни продукти

CINACALCET – INN (АТС код: H05BX01)

● **Cinacalcet Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Helm®** (Helm AG) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 28, 30 и 100 бр.). ● **Cinacalcet Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Synthron®** (Synthon BV) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Teva®** (Тева Фармасютискълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28, 30 и 84 бр.). ▼ Cinacalcet има орална бионаличност от 50% до 80%, СПП 97%, Vd 1000 L и терминален $t_{1/2}$ 30 до 40 h. Неговата МПК се достига 2 до 6 h след приема, а C_{ss} след около 7 дни. Метаболизира се при участие на CYP3A4 и CYP1A2 до неактивни метаболити, от които 75% се екскретират с урината. ▲ Cinacalcet повишава чувствителността на калций-чувствителните рецептори, локализирани върху повърхността на клетъчните мембрана на паращитовидните жлези, които регулират секрецията на паратхормон. В резултат се намалява продукцията на паратхормон и се понижават серумните нива на калций.

Показания: Вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при болни с терминална БН на диализа; за намаляване на хиперкалциемията у пациенти с паратиреоиден карцином или първичен ХПТ (при който е била показана паратиреоидектомия на базата на серумните калциеви концентрации, но при който паратиреоидектомията е клинично неподходяща или противопоказана).

Приложение: **(1)** При вторичен ХПТ препоръчаната начална доза Cinacalcet при възрастни и ПНВ е 30 mg/24 h. През интервали от 2 до 4 седмици ДД се повишава с 30 mg в зависимост от серумните нива на паратхормон. МДД е 180 mg. Серумните нива на паратхормон трябва да се измерват най-малко 12 h след оралния прием и една до 4 седмици след всяка корекция на ДД. Серумните калциеви нива трябва да се измерват един път седмично. След постигане на терапевтичния ефект се преминава на ПД, като по-нататък серумните нива на калций се измерват през интервали от 1 мес., на паратхормон – през 1 до 3 мес. **(2)** При пациенти с паратиреоиден карцином или първичен ХПТ препоръчаната начална доза Cinacalcet е 30 mg/12 h. При необходимост през интервали от 2 до 4 седмици ДД може да бъде повишавана

максимум до 90 mg 3 или 4 пъти на ден с цел понижаване на серумния калций до нормата. Продуктът се приема непосредствено хранене или малко след него.

Нежелани реакции: Анорексия, потискане на апетита, замаяност, главоболие, парестезии, гърчове, влошаване на СН, удължаване на QT интервала, сърдечна аритмия, хипокалциемия (при предозиране), хиперкалиемия, хипотестостеронемия, хипотензия, инфекции на ГДП, кашлица, диспнея, диспепсия, диария/запек, болки в корема, миалгия, мускулни крампи, спиналгия, астения, уртикария. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

ETELCALCETIDE – INN (АТС код: H05BX04)

● **Parsabiv®** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 2.5 mg/0.5 ml, 5 mg/1 ml и 10 mg/2 ml (оп. по 1, 6, 12 и 42 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Плазменият полуживот на препарата варира от 3 до 5 дни. ▲ Етелкалцетид е синтетичен пептид и калциев миметик. Той се свързва с калций-сензитивния рецептор и го активира. По този механизъм намалява секрецията на ПТХ и серумните концентрации на калций и фосфат. Ефектът от понижаване нивата на ПТХ се поддържа през 6-месечни интервали на прилагане на препарата.

Показания: Вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни на хемодиализа с ХБН.

Приложение: (1) Препоръчителната начална доза е 5 mg, приложена чрез болус инжекция 3 пъти седмично. Кориригираният серумен калций трябва да бъде на $\geq$ долната граница на нормата. Препаратът не трябва да се разрежда и прилага по-често от три пъти седмично. Той се въвежда през венозната линия на диализния кръг в края на хемодиализата по време на изтичането или след това. Ако се прилага по време на изтичането, най-малко 150 ml от обема за обмен трябва да се приложат след неговото въвеждане. Ако обаче изтичането е завърпило и етелкалцетид не е бил приложен, в този случай той може да се въведе венозно, последван от най-малко 10 ml физиологичен разтвор за промиване. (2) Дозата етелкалцетид трябва да се титрира индивидуално от 2,5 до 15 mg в зависимост от терапевтичния отговор. Тя се повишава стъпалообразно от 2,5 до 5 mg не по-често от един път на 28 дни. Максимално допустимата доза е 15 mg три пъти седмично. Целта е да се достигне желаната таргетна стойност на ПТХ, като той трябва да се измери 4 седмици след започване или кориригиране на дозата и след това през интервали от 30 до 90 дни по време на поддържащия период. Ако серумните нива на ПТХ са под 100 pg/ml (респ. 10,6 pmol/l), дозата етелкалцетид се намалява или лечението временно се спира. При пациенти, при които терапията е прекратена, тя трябва да започне отново с по-ниска доза етелкалцетид веднага след като нивата на ПТХ достигне стойности > 150 pg/ml (респ. 15 pmol/l) и определения преди диализата серумен кориригиран калций достигне нива от $\geq 8,3$ mg/dl (респ. 2,08 mmol/l).

Взаимодействия: *In vitro* етелкалцетид не инхибира и не индуцира CYP ензимите и не е техен субстрат.

Нежелани реакции: Хипокалциемия, хиперкалиемия, хипофосфатемия; главоболие, парестезии; влошаване на сърдечната недостатъчност, удължаване на QT-интервала, хипотония; гадене, повръщане, диария; мускулни спазми, миалгия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, кърмене.

PARICALCITOL – INN (АТС код: H05BX02)

● **Paratol®** ("Иновамед" ООД) – инжекционен разтвор 5 mcg/1 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Paricalcitol Fresenius® 2 mcg/ml** (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор съответно 2 mcg/1 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Paricalcitol Fresenius® 5 mcg/ml** (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор съответно 5 mcg/1 ml и 10 mcg/2 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **TevaPariVit®** (Тева Фармасютикс България ЕООД) – меки капсули по 1, 2 и 5 mg (оп. по 7, 28 и 30 бр.); инжекционен разтвор 5 mcg/ml във флакони по 1 и 2 ml (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). ● **Zemplar®** (AbbVie Farmaceutica S.L.U.) – меки капсули по 1, 2 и 4 mcg (оп. по 7 и 28 бр.). ▲ Парикалцитол е *аналог на витамин D* (19-nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D₂), който *потиска секрецията на паратхормон* и понижава серумните му нива при болни с ХБН.

Показания: Профилактика и терапия на *вторичен хиперпаратиреоидизъм*, свързан с трети или четвърти стадий на ХБН, вкл. при пациенти на диализа.

Приложение: Парентерално paricalcitol се прилага i.v. чрез достъпа за хемодиализа. *Началната доза в mcg се изчислява по формулата: изходно ниво на интактния паратхормон в pmol/L/8.* Препаратът се прилага като венозен болус през от интервали не по-често от 48 h, по всяко време на диализната сесия. Максималната безопасно приложена доза е 40 mcg. След титриране на дозата и прецизиране на дозировката, серумните нива на калций и фосфат трябва да се измерват поне 1 път месечно, а тези на паратхормон – през 3 мес, а по време на титрирането те се измерват по-често. Перорално парикалцитол се приема, със или без храна, веднъж дневно, всеки ден или три пъти седмично (приемът е през ден). Началната дозировка се определя от изходните нива на интактния паратхормон (iPTH) – табл. НЗ.

Таблица НЗ. Начални р.о. дози парикалцитол

Изходно ниво на iPTH	ДД всеки ден	Доза през ден
≤ 500 pg/ml (56 pmol/L)	1 mcg	2 mcg
≥ 500 pg/ml (56 pmol/L)	2 mcg	4 mcg

Нежелани реакции: Хиперкалциемия (в около 5% от случаите), хиперфосфатемия, хиперкалиемия, главоболие, дисгеузия, артралгия, миалгия, спиналгия, нарушения в походката и слуха, обърканост, безсъние, уртикария, тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения, анемия, фарингит, пневмония, ритъмни нарушения, рядко – сарцинома патлае. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, хиперкалциемия, витамин D токсичност.

J: АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ (ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE)

➤ **АНТИИНФЕКЦИОЗНИТЕ ЛЕКАРСТВА** се отличават със **селективна токсичност**. В зависимост от произхода, химическата структура, фармакодинамиката и основните показания те се разделят на няколко основни групи:

❶ **Противомикробни лекарства.** Прилагат се за етиотропно лечение на заболявания, причинени от различни видове коки, бактерии, рикетсии, вируси, гъбички и др. Те включват АБС (антибиотици, хинолони, сулфонамиди, нитрофурани, оксихинолини, антимикобактериални средства), антилуетични средства, противовирусни средства, антимикотици и др.

❷ **Противопаразитни лекарства.** Прилагат се за етиотропна терапия на протозоози, хелминтози, краста, въшливост и др. Към тях се отнасят антипротозойни (антималарийни, антиамебиазни, антитрихомонасни и др.), антихелминтни, скабидни, педикулоцидни и други лекарства.

❸ **Антисептици и дезинфектанти.** Използват се предимно като профилактични средства, предпазващи от развитие на инфекция.

❹ **Имуноглобулини, антиоксидантни серуми и ваксини.** Представяват **биопродукти**, създаващи имунитет срещу различни инфекциозни причинители.

J01 АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА (АБС)

- **Антибиотици:** бета-лактами (пеницилини, цефалоспорици, карбапенеми, монобактами), тетрациклини и глицилциклини, амфениколи, аминогликозиди и аминоциклитолити, макролиди и кетолиди, линкозамиди (линкозамини), гликопептиди, липопептиди, стрептограмини, фосфомицини, полимиксини и др.
- **Синтетични АБС:** хинолони, сулфонамиди, сулфонамиди/триметоприм, оксазолидинони, оксихинолини, нитрофурани
- **Антимикобактериални средства** (антибиотици и синтетични препарати)

J01A Антибактериални средства за системно приложение

➤ *Важно практическо значение за провеждане на **рационална антибактериална терапия** имат някои основни принципи, отразяващи натрупания многогодишен клиничен опит:*

(1) При всеки отделен болен е необходимо да се реши дали той изобщо се нуждае от антибиотична терапия. Прилагането на противомикробни средства само като «антипиретици» води до сериозни диагностични и лечебни затруднения.

(2) Най-ефективна е ранната терапия, защото в началото на инфекциите микроорганизмите се размножават бързо и са най-чувствителни към противомикробните средства.

(3) Избраният въз основа на клиничното и микробиологичното изследване препарат трябва да се прилага в достатъчно високи дози. Използването на ниски дози често води до развитие на резистентност.

(4) Оралното прилагане е много удобно за болния, но при спешни случаи, повръщане или лоша чревна резорбция се предпочитва венозното или мускулното прилагане на антибиотиците.

(5) Антибиотичната терапия не трябва да се спира или променя неоснователно. В повечето случаи за откриване на липса на ефект от една антибиотикотерапия при остри инфекции е необходимо най-малко тридневно приложение на препарата.

(6) Не трябва да се употребяват без достатъчно основание едновременно два или повече антибиотика поради увеличаване на честотата и разнообразието на НЛР. В клиничната практика има тенденция към *монотерапия*, провеждана с високоактивни широкоспектрни препарати (предимно бета-лактами, ко-тримоксазол, терациклини, флуорохинолони).

(7) *Комбинирана антибактериална терапия е необходима:* за предотвратяване развитието на резистентност при *туберкулоза и лепра*; за профилактика на масивна контаминация при големи операции; при инфекции, развили се в областта на импланти; за лечение на вътрешболнични инфекции; за разширяване на противомикробния спектър при критични инфекции с неидентифициран причинител, като например аминозиди с пеницилини при *септицемия*; при гангрени, причинени от аеробни и анаеробни микроорганизми; за лекуване на смесени бактериални инфекции например при *чревна перфорация*; за лечение на инфекции у имунокомпрометирани пациенти; за получаване на синергичен ефект (напр. сулфаметоксазол/триметоприм при *пневмония, причинена от Pneumocystis carinii*).

(8) Поради потискане на имунната система особено от противомикробни средства, потискащи биосинтеза на нуклеинови киселини и протени, е рационално при *рецидивиращи бактериални и вирусни инфекции* противомикробната терапия да се комбинира с *имуностимуланти*.

(9) При УБФ е много важно да се проследява (мониторира) плазмената концентрация на АБС, излъчващи се предимно с урината (β-лактами, аминозиди, полимиксини, хинолони, нитрофурани).

(10) В много случаи (особено при остри инфекции) терапията продължава три дни след клиничното оздравяване (нормализиране на т.т. и др.). При някои заболявания (уроинфекции) е необходимо и микробиологично потвърждение

(проведено поне 2 дни след спиране на лечението) за излекуване на болния, защото изчезването на клиничната симптоматика нерядко предшества пълното унищожаване на микроорганизмите.

(11) От гледна точка на терапията инфекциите могат да се разделят на две основни групи: а) *инфекции, при които изборът на антибиотик е възможен веднага след определяне на клиничната диагноза*, защото причиняващият микроорганизъм е винаги един и същ и е чувствителен към определени антибиотици, напр. някои инфекции от хемолитични стрептококи (скарлатина, класически еризипел, ревматизъм), сифилис, петнист и коремен тиф; б) *инфекции, при които изборът на антибиотик се прави едва след микробиологичното идентифициране на причинителя (урокултура, хемокултура) и след антибиотикограмата*. В този случай е възможно: а) инфектиращият микроорганизъм да не се идентифицира от клиничната диагноза (напр. бронхопневмония, менингит, уроинфекции); б) инфектиращият микроорганизъм се идентифицира от клиничната диагноза, но чувствителността му към антибиотиките остава неясна (напр. карбункул, флегмон, туберкулоза).

(12) *Антибактериална профилактика е необходима при операция, свързана с чревна резекция; остър апендицит; колоректални операции; ампутации; в кардиоваскуларната хирургия; неврохирургията и др. Ако АБС се инжектират мускулно, прилагането им стартира още по време на премедикацията на болния. Ако обаче те се прилагат венозно, първото им инжектиране се прави по време на въвеждане на пациента в наркоза. Обикновено тази профилактика продължава не повече от 48 h. Антибактериална профилактика трябва да се провежда също на лица, които са имали контакт с болни от менингококов менингит, дифтерия и коклюш; пациенти с изразена неутропения (В този случай може да се очаква развитие обикновено на Грам-отрицателни бактериални инфекции); ухапвания от животни и хора (за предотвратяване развитието на стрептококови, стафилококови и анаеробни инфекции, а също – на сепсис); деца на майки, в чийто храначи са установени туберкулозни микобактерии; пациенти с рекурентни цистити, причинявани най-често от коли-бактерии и фекални анаероби; рани, замърсени с тетанични бацили; остър ставен ревматизъм (атакуват се стрептококи от група А); установяване на бактериурия след катетъризация или цистоскопия; екстракция на зъби или периодонтални операции при болни с клапни пороци, изкуствени сърдечни клапи, хроничен тонзилит, ЗД.*

(13) За предотвратяване развитието на дисбиоза и еногенни суперинфекции (*орална кандидоза, Clostridium difficile псевдомембранозен колит* и др.) при използване на широкоспектрни АБС се препоръчва комедикация с пробиотици и синбиотици, витамини от група В и антимиотици.

(14) Всеки нов курс с бета-лактами и аminosиди започва след отрицателна скарификационна проба за чувствителност.

(15) *Честото и недостатъчно добре преценено използване на фитопрепарати, ХПП, ХД или други БАД вместо съответните антиинфекционни средства не рядко крие сериозни здравни рискове, финансови загуби, пропуснати ползи и загубено време.*

J01AA Тетрациклини и глицилциклини

☞ **Тетрациклините** (Doxycycline, Methacycline*, Minocycline*, Tetracycline) и **глицилциклините** (Tigecycline) потискат свързването на аминокислотния комплекс на тРНК към 30S субединицата на рибозомите и блокират протеиновия синтез в микроорганизмите. Те са **широкоспектрни** и имат бързо проявяващ се **бактериостатичен** ефект върху *екстра- и интрацелуларни микроорганизми*. Най-активни са по отношение на инфекции, причинени от *H. influenzae, Brucella, Bacteroides, Rickettsia, Chlamydia* и *Mycoplasma*. Повлияват също холерни вибриони, *H. pylori*, стафилококи, гонококи, спирохети и някои протозои. Намират приложение при амебни инфекции и за профилактика на малария. **Не повлияват** *P. aeruginosa, Serratia, Proteus, Providencia*.

DOXYCYCLINE – INN (АТС код: J01AA02)

● **Doxycyclin** („Актавис“ ЕАД) – капсули 100 mg (оп. 6 бр.). ● **Doxycyclin Stada**® (Stada Arzneimittel AG) – диспергиращи се таблетки 100 mg (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ● **Vibramycin**® (Pfizer Europe EEIG) – диспергиращи се таблетки 100 mg (оп. 10 бр.). ▼ Доксициклин има СЧ резорбция над 90%, $t_{1/2}$ 20 h, СПП 85%, уринна екскреция 35%/24 h и *добро вътреклетъчно разпределение*. При болни с УВФ неговото елиминиране се забавя значително по-слабо в сравнение с други тетрациклини. Доксициклин се свързва с 30S рибозомната субединица, блокира протеиновия синтез и действа бактериостатично върху *Грам-положителни микроорганизми* – аеробни коки (стафилококи, вкл. продуциращите пеницилиназа и стрептококи, вкл. *S. pneumoniae*), аеробни спорообразуващи бактерии (*Bacillus anthracis*), аеробни неспорообразуващи бактерии (*Listeria monocytogenes*), анаеробни спорообразуващи бактерии (клостридии); *Грам-отрицателни микроорганизми* – аеробни коки (гонококи) и аеробни бактерии (*E. coli*, салмонели, шигели, ентеробактерии, клебсиели, *B. pertussis*). *Повлиява* още рикетсии, микоплазми, хламидии. Проявява *хемолизонтоцидно действие*, което се развива бавно. Ефективен е срещу *хлороквин-чувствителни и хлороквин-резистентни плазмодии* (*P. falciparum, vivax, ovale et malariae*). *Резистентни на доксициклин са:* *P. aeruginosa, Serratia spp., Proteus spp.*, повечето щамове на *B. fragilis*. Доксициклин е активен по отношение на *одонтогенни инфекции*, предизвикани от *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Tannerella forsythensis*, спирохети. В субантибактериални дози той потиска колагеназите и силно намалява активността на остеокластите, поради което е ефективен при пародонтити. В същите ниски ДД доксициклин потиска ангиогенезата и метастазирането на аденокарцином на простатата в костите.

Показания: Пневмония, бронхит, плеврален емпием, ангина, синусит, холецистит, пиелонефрит, ендометрит, простатит, луес, гонорея, инфекции на СЧТ, бруцелоза, рикетсиози, хламидийни инфекции, остеомиелит, флегмони, абсцеси, фурункулоза; за химиосупресия на малария; остри денто-алвеоларни инфекции, произхождащи от пулпата; язвен гингивит; периодонтален абсцес; перикоронарит, пародонтит и др.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3, L4 (при хронично приложение).

Приложение: (1) Като антибактериално средство на възрастни обикновено доксициклин се прилага орално в ДД 200 mg първия ден и по 100 mg в следващите дни. (2) При хронични уроинфекции се приемат по 200 mg на ден през целия лечебен курс. За лечение на гонококов уретрит доксициклин се приемат орално еднократно 300 mg доксициклин. При трудно повлияващ се гонококов уретрит доксициклин се предписва по 100 mg/12 h в продължение на 3–4 дни при мъже. Курсът на лечение при жени в този случай е по-дълъг. (3) Доксициклин се прилага за химиосупресия (профилактика) на малария в Тайланд и Камбоджа, където има ендемични райони на полирезистентните *P. falciparum*. В този случай на възрастни той се назначава орално в ДД 100 mg 1 ден преди и по време на целия престой в ендемичния район и още 28 дни след напускането му. (4) В субантибактериални ДД доксициклин се прилага системно като адювантна терапия на пародонтит при деца над 12 г. и възрастни, както и при болни с генерализиран и бързо прогресиращ рефрактерен пародонтит. За тази цел за първи път в САЩ е регистриран препаратът *Periostat** (tabl. 20 mg), който сега е допуснат за употреба и в някои Европейски страни. Прилаган в дози 20 mg два пъти дневно в продължение на 3 до 9 (3 пъти по 3) мес., той инхибира колагеназите (матрични металопротеинази), които се освобождават в гингивалната тъкан и гингивалната цервикална течност в резултат на локален възпалителен отговор към одонтогенни бактериални токсини. Повишената колагеназна активност оказва деструктивен ефект върху периодонталните тъкани. Допълнително *Периостат* намалява активността на остеокластите. Лечението с *Periostat** значително намалява дълбочината на венечните джобове и подобрява прилепването на венците към зъбите, предотвратява загубата на зъби. Лечението с *Periostat* задължително се предхожда от цялостно механично отстраняване на зъбния камък и почистване на венечните джобове под местна анестезия от квалифициран дентален медик – супра- и субгингивален scaling. За успешното лечение е задължителна добрата орална хигиена. (5) Като антибактериално средство при деца над 12 г. доксициклин се прилага орално в доза 4 mg/kg първия ден и 2 mg/kg – в следващите дни. При тежки инфекции той може да се прилага в ДД 4 mg/kg през целия лечебен курс. При деца с т.м. над 50 kg се прилага дозата за възрастни. ДД се разделя в 1–2 приема.

Взаимодействия: Подобно на другите тетрациклини при орално приложение на доксициклина с млечни продукти или с антиациди и други лекарства, съдържащи калциеви, магнезиеви, желязни и алуминиеви йони, се получават слабо резорбиращи се фармакологично неактивни комплекси. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между употребата на тези антибиотици и съответната храна или лекарства не трябва да е по-къс от 3 h. Тетрациклините увеличават активността на кумариновите антикоагуланти, защото потискат развитието на продуциращата витамин К чревна микрофлора. Тяхната противомикробна активност отслабва при едновременно приемане с ензимни индуктори (фенобарбитал, фенитоин). При комбиниране на тетрациклини с бета-лактами е възможно да се развие антагонизъм. Съществува *in vitro* несъвместимост на тетрациклини с калций-съдържащи разтвори, препарати на желязото, магнезиеви или цинкови соли, хепарин, хидрокортизон.

Нежелани реакции: Оралното приложение на доксициклин на гладно сравнително рядко може да предизвика СЧ смущения – повдигане, повръщане, stomатит, хронична диария, стафилококов ентероколит (предимно у хирургично болни), дисбактериоза (кандидоза, ентерококова инфекция, хиповитаминоза В), генитоаноректален синдром, колоаноректален синдром. Кожните алергични реакции при лечение са редки, но съществува риск от развитие на фотодерматоза. При предозиране доксициклин е хепатотоксичен. Тетрациклините могат да повишат серумното ниво на уреята. При използване на препарати с преминал срок на годност са наблюдавани ацидоза, протеинурия, гликозурия, аминокиселинна ацидоза. Тетрациклините преминават диаплацентарно, отлагат се в костите на плода и забавят растежа им. Приложени пренатално на бременни, те могат да изместят билирубина от плазмените албумини и да предизвикат иктер у новороденото, да повишат вътречерепното налягане. При кърмачета и малки деца поради афинитета си към калция, тетрациклините се отлагат в костите и зъбите и забавят растежа им. Промени в зъбите са наблюдавани дори в стадия на втората дентития. Поради отлагане в емайла и дентина се развива кафеникаво пигментиране, флуоресценция, хипоминерализация, хипоплазия на емайла, склонност към кариес. След продължително лечение с тетрациклини може да се наблюдава кафяво оцветяване на ноктите на ръцете и онихолиза. **Резистентност:** Среща се най-често при стафилококи, ентерококи, бета-хемолитични стрептококи. Развива се бавно, по пеницилинов тип. Между отделните тетрациклини съществува кръстосана резистентност. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, новородени, деца <8 г.; бъбречна и ЧН, микози, левкопения, интензивно слънчево облъчване.

METHACYCLINE – INN (АТС код: J01AA05)

● **Rondomycine*** (Pfizer) – капсули, съдържащи 300 mg метациклин хидрохлорид (оп. по 8 и 16 бр.); перорален сироп с концентрация 70 mg/5 ml в бутилки. ▼ Метациклин има $t_{1/2}$ 15 h и СПП 90%. ▲ Метациклин се свързва с 30S субединицата на рибозомите и потиска протеиновия синтез в микроорганизмите. Действа бактериостатично. Повлиява стафилококи (вкл. пеницилиназопродуциращи), пневмококи, стрептококи, гоноки, *E. coli*, салмонели, шигели, рикетсии, спирохети (*T. pallidum* и др.), хламидии, микоплазми; причинители на трахомата, орнитозата и пситакозата.

Показания: Бронхити, пневмонии, бронхиектазии, плеврити, ангина, отит, холецистит, гастроентероколити, бактериална дизентерия, салмонелоза, флегмон, абсцес, остеомиелит, аднексит, ендометрит, цистит, простатит, луес.

Приложение: Орално по време или след хранене. На възрастни и деца над 12 г. метациклин се прилага в доза 280 mg/12 h. При тежки инфекции ДД се удвоява. МДД метациклин за възрастни е 1,2 g. Продължителността на лечението е 7–10 дни. На деца от 8 до 12 г. препаратът се прилага от 7,5 до 15 mg/kg/12 h.

Рискова категория за бременност: D.

Взаимодействия. При орално приложение на метациклин с млечни продукти и лекарства, съдържащи Ca^{2+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, Mg^{2+} , Al^{3+} , се получават слабо резорбиращи се неактивни комплекси. За да се предотврати това интервалът между приложението на метациклина и съответната храна или лекарство не трябва да е по-къс от 3 h. Метациклин може да

засили активността на кумариновите антикоагуланти, защото потискат развитието на продуциращата витамин К₂ чревна микрофлора. Противомикробната му активност отслабва при комедикация с ензимни индуктори.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане (при р.о. приложение), стоматит, хронична диария, стафилоков ентероколит (предимно при хирургично болни), дисбактериоза, генитоаноректален синдром, колоаноректален синдром. Във високи дози тетрациклините са хепатотоксични. Кожните алергични реакции при лечение с тетрациклин са редки, но съществува риск от развитие на фотодерматоза. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, новородени, деца ≤8 г. (по FDA); тежка ЧН, микози, левкопения, интензивно слънчево облъчване.

TETRACYCLINE – INN (АТС код: J01AA07)

● **Tetracyclin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – капсули 250 mg (оп. 20 бр.). ▼ Тетрациклин има $t_{1/2}$ 9 h, СПП 60% и уринна екскреция 50%/24 h. При менингит ликворните му концентрации достигат 25% от тези, измерени в плазмата. Тетрациклинът се свързва с 30S рибозомната субединица и потиска протеиновия синтез в микроорганизмите. Повлиява Грам-положителни микроорганизми (стафилококи, вкл. произвеждащи пеницилиназа; стрептококи, пневмококи, клостридии, листерии, *B. anthracis*), Грам-отрицателни микроорганизми (гонококи, *H. pertussis*, *E. coli*, ентеробактерии, клебсиели, салмонели, шигели, *Y. pestis*, *H. pylori*), рикетсии, хламидии, микоплазми, *спирохети* (вкл. *T. pallidum*).

Показания: Пневмония, бронхит, плеврален емпием, ангина, холецистит, пиелонефрит, чревни инфекции, ендокардит, ендометрит, гонорея, простатит, сифилис (при алергия към пеницилини), рикетсиози, бруцелоза, чума, гнойни мекотъканни инфекции, остеомиелит, трахома, бактериален конюнктивит и блефарит; профилактика на постоперативни инфекции; в комбинация с метронидазол и антисекреторни лекарства (протонни инхибитори, H₂-блокери и др.) за ерадикация на *H. pylori* при язвена болест и др.

Рискова категория за бременност: D при системно приложение (B при локално приложение).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни се прилага в доза от 250 до 500 mg/6 h орално в продължение на 5 до 7 дни. За адювантна терапия при пародонтити лечението продължава от 14 до 21 дни с доза 250 mg/6 h. (2) Оралната ДД за деца над 12 г. е от 25 до 50 mg/kg (МДД е 1 g), разделена на 4 приема. Препаратът се приема 1 h преди или 2 h след хранене.

Взаимодействия: При орално приложение на тетрациклини с млечни продукти, антиациди или други лекарства, съдържащи Ca²⁺, Fe^{2+/3+}, Mg²⁺, Al³⁺, се получават слабо резорбиращи се неактивни комплекси. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между приложението на тетрациклините и съответната храна или лекарство не трябва да е по-къс от 3 h. Тетрациклинът увеличава активността на кумариновите антикоагуланти, защото потискат развитието на продуциращата витамин К₂ чревна микрофлора. Противомикробната му активност отслабва при комедикация с ензимни индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин). При комедикация с бета-лактами е възможно да се развие антагонизъм. За да се предотврати развитието на *in vitro* несъвместимост, не трябва да се смесват в една спринцовка (resp. банка за i.v. инфузия) тетрациклини с калций-съдържащи разтвори, препарати на желязото и магнезия, хепарин, хидрокортизон.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане (при р.о. приложение), стоматит, хронична диария, стафилоков ентероколит (предимно при хирургично болни), дисбиоза (кандидоза или ентерококова инфекция), генитоаноректален синдром, колоаноректален синдром. Във високи дози тетрациклинът е хепатотоксичен. Кожните алергични реакции при лечение с тетрациклин са редки, но съществува риск от развитие на фотодерматоза. **Резистентност:** Среща се най-често от страна на стафилококи, ентерококи, бета-хемолитични стрептококи. Тя се развива бавно, по пеницилинов тип. Между отделните тетрациклини съществува кръстосана резистентност. **Противопоказания:** Бременност, новородени, деца ≤8 г. (по FDA); бъбречна и ЧН, микози, левкопения, интензивно слънчево облъчване.

TIGECYCLINE (АТС код: J01AA12)

● **Tyugacil®** (Wyeth Europa Ltd.) – лиофилизирана оранжева прах за инфузионен разтвор 50 mg във флакони (оп. 1 бр.). Представява глицилциклин – полусинтетично производно на миноциклина с бактериостатичен ПМС, включващ: *E. coli*, *S. aureus* и *Enterococcus spp.* Тигециклин може да преодолее основните механизми на резистентност към тетрациклините – рибозомната протекция и ефлука.

Показания: Усложнени кожни, мекотъканни инфекции и интраабдоминални инфекции.

Приложение: Тигециклин има слаба чревна резорбция, поради което се прилага i.v. инфузионно. Леофилизираният прах се разтваря *ex tempore* с 5.3 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза, за да се достигне концентрация 10 mg/ml. След това 5 ml от така приготвения изходен разтвор незабавно се изтеглят от флакона и се добавят към сак или стъклена бутилка за интравенозна инфузия с обем 100 ml. Началната доза е 100 mg, последвана от 50 mg/12 h в продължение на 5 до 14 дни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към тигециклин или към тетрациклини, лица под 18 г., бременност (подобно на тетрациклините, от тиглециклин се очаква да предизвика трайни дентални дефекти и забавяне на осификацията както при фетуси, така и при деца под 8 г.), кърмене.

J01BA Амфениколи

CHLORAMPHENICOL – INN (АТС код: J01BA01)

● **Chlornitromycin®** („Актавис“ ЕАД) – капсули 250 mg (оп. 20 бр.). ▼ Отличава се с висока резорбция (75–100%) в СЧТ и много добро тъканно разпределение, вкл. в мозъка. При менингит ликворните концентрации на хлорамфеникол достигат 70% в сравнение с тези, измерени в плазмата. Хлорамфениколът има $t_{1/2}$ 2,5 h и СПП 60%. Бърза чернодробна глюкуроконогация претърпява 90% от орално приложената доза. Хлорамфеникол се свързва с 50S рибозомната

субединица и потиска протеиновия синтез в бактериалните и други прокариотни клетки. Той има *широк бактериостатичен спектър*, включващ стафилококи, стрептококи, пневмококи, гонококи, менингококи, *E. coli*, *H. influenzae*, салмонели, шигели, клебсиели, сарцини, йерсинии, протеуси, рикетсии, спирохети, *B. fragilis* и др.

Показания: (1) Начално лечение на гноен менингит (особено при деца) до изясняване на микробиологичната диагноза, като се препоръчва комедикация с ампицилин или аминозиди. За избягване развитието на антагонизъм В този случай хлорамфениколът трябва да се прилага парентерално 3 h след инжектиране на бактерицидно действащия антибиотик. Ако се докаже, че причинителите на гноения менингит са *H. influenzae* или *E. coli*, чувствителни към хлорамфеникол, препаратът се прилага като алтернатива на ампицилина, но в комбинация с аминозиди. (2) Кореман тиф и паратиф. (3) Хлорамфениколът добре повлиява повечето анаероби, включително *Bacteroides* spp. Намира приложение при абсцеси, включително и в лицево-челюстната област, като успешно се комбинира с бактерицидни антибиотици – пеницилини или аминозиди. В такива случаи бактериостатичния антибиотик се прилага 3 h след бактерицидния, за да се избегне антагонистичното влияние на бактериостатика върху препарата с бактерицидна активност. Но все пак при тези ко-медикации се предпочитат *по-слабо токсичните, ефективни срещу анаеробни микроорганизми клиндамицин или метронидазол*.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) На възрастни се прилага от 250 до 500 mg/6 h орално. МДД хлорамфеникол за възрастни е 4 g, а курсовата – 30 g. Максималната продължителност на лечебния курс е 14 дни. Повторни курсове не се препоръчват. (2) На бебета над 30 дни и малки деца хлорамфеникол се прилага само по жизнени показания в ДД (по FDA) от 50 до 75 mg/kg, разделена в 4 орални приема.

Взаимодействия: Нерационално е прилагането на хлорамфеникол при инфекции, чиито причинители са устойчиви на тетрациклини, тъй като обикновено съществува кръстосана резистентност на микроорганизмите и по отношение на него. Хлорамфеникол е *ензимен инхибитор*. Той потиска чернодробния метаболизъм и засилва ефектите на кумариновите антикоагуланти, барбитуратите, фенитоина, кодеина, аминафеназона*, СУП, алкохола (може да предизвика дисулфирам-реакция). Алкализиралите лекарства засилват неговата антимикробна активност.

Нежелани реакции: Дразнене на СЧТ, дисбактериоза, алергични реакции (в 0,5–1,5% от случаите), херксхаймерова реакция (в първите дни при терапия на кореман тиф), колоаноректален синдром, глосит, езофагит, а при висока дозировка – нарушение в акомодацията, ксеростомия, промени във вкуса; при продължително приложение – неврит на зрителния нерв и периферен неврит; дозозависимо обратимо потискане на еритропоезата, левкопоезата и тромбопоезата. *Миелотоксичните ефекти* на хлорамфеникол се свързват с наличие на нитрогрупа в неговата молекула. Най-опасна е несвързаната с дозата, а вероятно генетично детерминирана, *апластична анемия*, която често има фатален изход. Тя може да се развие по време на терапията или няколко седмици след нейното приключване. При новородени (особено недоносени) деца хлорамфеникол предизвиква *тежък СС колапс*, описан като “сив синдром” (*gray baby syndrome*), който се дължи на кумулация на антибиотика поради недостатъчна активност на глюкуронилтрансферазата. **Противопоказания:** Хемопатии, тежки чернодробни заболявания, новородени, комедикация с други хематотоксични лекарства (индометацин, фенитоин, зидовудин, цитостатици), консумация на алкохол.

J01C Бета-лактамни антибиотици, пеницилини

☞ Пеницилините са производни на 6-аминопеницилановата киселина (6-АПК). След свързване със специфични протеини в бактериите (наречени пеницилин-свързващи пептиди – PBP), те активират автолитични ензими в бактериалната стена и *потискат синтеза на пептидоглицан* (който е основна нейна съставка). Това води до осмотична бактериолиза и смърт на микроорганизмите. Пеницилините *действат бактерицидно върху дялящи се екстрацелуларни микроорганизми*. Лечението с инжекционно прилаганите пеницилини, подобно на останалите бета-лактами, започва след отрицателна скарификационна проба.

❶ Тесноспектрни биосинтетични пеницилини

☞ **Бета-лактамазоустойчиви пеницилини:** Benzacillin compositum* (Procaine benzylpenicillin & Benzylpenicillin), Benzathine benzylpenicillin (Benzacillin*, Retarpen*), Benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin*

☞ **Бета-лактамазоустойчиви пеницилини:** изоказаолилпеницилини (Cloxacillin*, Dicloxacillin*, Flucloxacillin*, Oxacillin*) и други (Meticillin*, Nafcillin*)

❷ Широкоспектрни полусинтетични пеницилини

☞ **Аминопеницилини:** Amoxicillin, Ampicillin

☞ **Карбоксипеницилини:** Carbenicillin*, Ticarcillin*

☞ **Уреидопеницилини:** Azlocillin, Mezlocillin*, Piperacillin

☞ **Амидинопеницилини:** Mecillinam*

☞ **Алфа-метоксипеницилини:** Temocillin*

❸ **Протектирани с бета-лактамазен инхибитор широкоспектрни пеницилини:** Co-amoxiclav (amoxicillin & acidum clavulanicum), Sultamicillin (ampicillin & sulbactam), Tazocin (piperacillin & tazobactam)

J01CA Широкоспектрни пеницилини

AMOXICILLIN – INN (АТС код: J01CA04)

- **Amoxicillin-CNP** (CNP Pharma GmbH) – таблетки по 500 (оп. по 8 и 24 бр.), 750 и 1000 mg (оп. по 8 и 16 бр.).
- **Amoxicillin-MIP® 50 mg/ml** (MIP Pharma GmbH) – прах за приготвяне перорална суспензия с концентрация 50 mg/ml във

флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Amoxicillin Sandoz®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 500 mg и 1000 mg (оп. по 7, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 100 и 1000 бр.). ● **Amoxicillin Sandoz® 250 mg/5 ml** (Sandoz GmbH) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Amoxicillin Sandoz® 500 mg/5 ml** (Sandoz GmbH) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 500 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Duomox®** (Yamanouchi Europe B.V.) – разтворими (диспергиращи се) таблетки по 250, 375, 500 и 1000 mg (оп. 20 бр.); разтворими (диспергиращи се) таблетки 125 mg (оп. 20 бр.). ● **Ospamox®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 12 бр. и 100 бр.). ● **Ospamox® 250 mg/5 ml** (Sandoz GmbH) – гранули за приготвяне перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. по 1 и 40 бр.). ● **Ospamox® 500 mg/5 ml** (Sandoz GmbH) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 500 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. по 1 и 40 бр.). ● **Ospamox® quicktab** (Sandoz GmbH) – диспергиращи се таблетки 1000 mg (оп. по 2, 6, 8, 10, 12, 14, 16; 20, 30, 100 и 1 000 бр.). ▼ Амоксицилин е *киселиноустойчив аминопеницилин* с висока (>90%) чревна резорбция. Има t_{max} 2 h за капсулите или таблетките и 1 h за пероралната суспензия, $t_{1/2}$ 0,70–1,4 h, СПП 17–20% и денонощна уринна екскреция в непроменен вид – около 80%. Прониква в пурулентни и мукоидни храчки, в синусите и средното ухо. При здрави менингит концентрации му в ЦСТ е незначителна (1%), а при увредени тя варира от 8% до 90% от тази в плазмата. Амоксицилин притежава широкоспектърно бактерицидно действие, свързано с потискане изграждането на бактериалната стена. Той е активен спрямо Грам-положителни *аеробни коки* (непродуциращи пеницилиназа стафилококи, стрептококи), Грам-отрицателни *аеробни коки* (менингококи, гонококи), Грам-отрицателни *аеробни бактерии* (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp.). Проявява и значителна антихеликобактерна активност.

Показания: Дихателни, (трахеобронхити, бронхити, пневмонии), жлъчни, урогенитални, ОРЛ (тонзилити, синусити, среден отит), периодонтални смесени инфекции, инфекции на кожата и меките тъкани, Лаймска болест, септицемия, ендокардит, язвена болест.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) ДД за *възрастни и деца над 40 kg* е 1,5–3 g, разделена на 2 или 3 орални приема. При тежки случаи се назначава по 1 g/6 h. Таблетките Duomox могат да се поглъщат цели, или да се разтварят с вода преди приемане. (2) ДД за *деца под 40 kg* е 40 до 90 mg/kg (МДД 3 g), разделени на 2 или 3 орални приема. (3) При КК от 10 до 50 ml/min амоксицилин се прилага през 12-часови интервали, а при КК <10 ml/min – през 24 h. (4) За лечение на остри денто-алвеоларни инфекции, произхождащи от пулпата; язвен гингивит; периодонтален абсцес; перикоронарит или периимплантит амоксицилин се прилага самостоятелно или по-често комбиниран с метронидазол в продължение на 7 до 10 дни. Дозата за възрастни е 500 mg/8 h, педиатричната доза е 15 mg/kg/8 h. *Лечението на локалния ювенилен пародонтит се провежда с амоксицилин обичайно 7 дни, докато при бързо прогресиращия и генерализиран ювенилен пародонтит се препоръчва комбинирана терапия с метронидазол с продължителност до 14 дни.* За адювантна антибиотична терапия при хроничен пародонтит при възрастни амоксицилин се назначава в посочената доза в продължение на 14 дни или в комбинация с метронидазол (400 mg на 8 часа) – 7 дни. (5) Препоръчителен антимикробен профилактичен режим при зъбни хирургични интервенции при възрастни е 2 g Amoxicillin, а при деца – по 50 mg/kg, еднократно, орално, 1 час преди процедурата.

Взаимодействия: Амоксицилин може да намали ефикасността на оралните хормонални контрацептиви. Дисулфирам и пробеницид* като ензимни индуктори повишават плазмените нива на антибиотика.

Нежелани реакции: Фебрилитет, уртикария, обриви, серумна болест, бронхоспазм, хипотензия; рядко – ангиоедем, гърчове, възбуда, объркване, халюцинации, депресия (при предозиране у пациенти с бъбречна дисфункция); гадене, повръщане, диария, псевдомембранозен колит; левкопения, неутропения, тромбоцитопения; жълтеница; много рядко – интерстициален нефрит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност; инфекциозна мононуклеоза; комедикация с алопуринол, поради възможността да бъдат засилени кожните НЛР. При развитие на алерични реакции или тежка диария в хода на терапията приемането на амоксицилин се прекратява.

AMPICILLIN – INN (АТС код: J01CA01)

● **Ampicillin Floella®** (Флоелла ЕООД) – прах 1 g за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Standacillin®** (Sandoz GmbH) – гранули за приготвяне на суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.); капсули 500 mg (оп. по 12 и 100 бр.). ▼ Ампицилин е *киселиноустойчив аминопеницилин* с ниска орална бионаличност (40–50%) при възрастни, $t_{1/2}$ при НБФ е 60–90 min (при анурия – 8–20 h), СПП – 20% и уринна екскреция 80–90%/24 h. При орално приложение концентрацията на ампицилин в жлъчката е по-висока от тази в плазмата. Концентрацията му, измерена в синовиалната и плевралната течност, представлява 70 до 80% от плазмената. При менингит ликворните концентрации достигат 5–10% в сравнение с тези, измерени в плазмата. У новородени чревната резорбция на антибиотика е сравнително висока (70%). Плазмените концентрации на ампицилин след парентерално приложение са 2–3 пъти по-високи в сравнение с тези след орално. МПК се достига 15 min след i.v. и 30–60 min след i.m. инжектиране. Ампицилин потиска изграждането на бактериалната стена. Неговият бактерициден спектър обхваща Грам-положителни микроорганизми (стрептококи, вкл. и ентерококи; пневмококи; листерии) и Грам-отрицателни микроорганизми (*H. influenzae*, *B. pertussis*, *Pr. mirabilis*, *E. coli*, салмонели, шигели). Активността му по отношение на Грам-положителните микроорганизми достига 50–75% от тази на бензилпеницилина. Изключение правят листериите, спрямо които ампицилин е по-активен.

Показания: Инфекции на дихателната система, уроинфекции, сепсис, менингит (вкл. у новородени), ендокардит, инфекции на кости и стави, на жлъчните пътища и СЧТ, салмонелоза, шигелоза, кореман тиф, паратиф; за саниране на *Salmonella* носители; за периперативна профилактика; в ОРЛ, в стоматологията (абсцеси и гангрена; i.v. или i.m. за профилактика на бактериален ендокардит у пациенти, възпрепятствани да приемат орално амоксицилин).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) На възрастни се прилага в доза от 500 mg до 2 g/6 h p.o. (1–2 h преди хранене), i.m. или i.v. При менингит или сепсис ампицилин се инжектира мускулно или венозно в ДД до 12 g, разделени на 4 или 6 приложения. *Разтворите* за парентерално приложение се получават *ex tempore* със стерилна двойно дестилирана вода (500 mg субстанция/5 ml разтворител). (2) На новородени до седем дни се инжектира в ДД 50 mg/kg i.m. (i.v.), разделена в две приложения през 12 h. При менингит ДД е 200 mg/kg, разделена на 4–6 еднакви ЕД. На кърмачета и по-големи деца ампицилин се прилага венозно, мускулно или орално в ДД от 50 до 200 mg/kg, разделена на 4 до 6 приложения.

Нежелани реакции: Болка в областта на инжектиране, неалергични обриви (по-чести у пациенти с вирусни или Salmonella инфекции, лимфоцитарна левкемия; хиперурикемия); алергични реакции (утрикария, серумна болест, ангиоедем, бронхоспазм, хипотензия); диария, повръщане, орална кандидоза, абдоминални болки; рядко – пеницилинова енцефалопатия, гърчове (от високи дози ampicillin i.v., особено у пациенти с УБФ); анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, еозинофилия, левкопения, гранулоцитопения; много рядко – интерстициален нефрит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ампицилин или други пеницилини.

AZLOCILLIN – INN (АТC код: J01CA09)

● **Azlocillin Actavis*** („Актавис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 10 бр.).

▼ *Уреидопеницилин* с $t_{1/2}$ 75 min (при анурия – 8–10 h) и уринна екскреция в непроменен вид 60%/24 h. Азлоцилин притежава бактерицидно широкоспектрно действие, свързано с инхибиране изграждането на бактериалната стена. ▲ **ПМС:** *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *E. coli*, *H. influenza*, *Bacteroides*, *Proteus*, *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus sp.*

Показания: Урогенитални инфекции, сепсис; инфекции на меките тъкани; менингит, ендокардит, плеврит; дихателни, жлъчни и СЧ инфекции. При инфекции, причинени от *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* и *Proteus* азлоцилинът се комбинира с аминоксиди.

Приложение: (1) ДД азлоцилин за възрастни е 8–12 g, а МДД е 24 g. Тя се разделя на 3–4 еднакви ЕД, прилагани през 6 h. Въвежда се струйно венозно под форма на 10% разтвори, приготвени *ex tempore* със стерилна вода за инжекции, 5% разтвор на декстроза или 0,9% натриев хлорид. За i.v. инфузия, с продължителност 20–30 min, азлоцилин се разтваря с 50 до 100 ml разтворител. Препаратът е съвместим с 10% глюкоза, 5% леулоза, разтвор на Рингер и физиологичен разтвор. Азлоцилин се прилага под форма на натриева сол и трябва да се отчита, че 1 g субстанция съдържа 50 mg натрий. На възрастни пациенти с КК от 10 до 30 ml/min той се прилага по 1500 mg/8 h при уроинфекция (и 2000 mg/8 h при друга тежка инфекция); при КК <10 ml/min – по 1500 mg/12 h при уроинфекция (и 2000 mg/12 h при друга тежка инфекция). (2) На новородени от 1 до 7 дни се въвежда венозно в доза 100 mg/kg/12 h; при новородени недоносени деца – 50 mg/kg/12 h; на бебета от 2 до 12 мес. – 100 mg/kg/8 h; деца от 2 до 14 г. – 75 mg/kg/8 h.

Взаимодействия: Пробенецид* пролонгира действието на азлоцилин. Наблюдава се *in vitro* несъвместимост при смесването му с аминоксиди, ципрофлоксацин, метронидазол и тетрациклини.

Нежелани реакции: Алергични и хематологични прояви, рядко тромбофлебити, преходни нарушения в хемопоезата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бета-лактами, алергози.

PIPERACILLIN – INN (АТC код: J01CA12)

● **Piperacillin Actavis*** („Актавис“ ЕАД) – прах 1 и 2 g за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 10 бр.).

▼ Представлява *уреидопеницилин* с $t_{1/2}$ >1 h, СПП 16% и и уринна екскреция в непроменен вид 60–90%/24 h. Пиперацилин действа бактерицидно поради потискане изграждането на бактериалната стена. Повлиява *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Shigella*, *H. influenzae*, гонококи, менингококи, Грам-положителни коки (*S. pyogenes*, *S. faecalis*, някои щамове стафилококи) и някои анаероби (*B. fragilis*, клостридии, фузобактерии). В сравнение с амоксицилина, азлоцилина и карбеницилина пиперацилинът има по-ниски МИС към повечето Грам-отрицателни микроорганизми. Чувствителни към пиперацилин са *азлоцилин-* и *карбеницилин-*резистентни щамове на *P. aeruginosa*, *Serratia spp.* и *B. fragilis*. Неговата активност по отношение на Грам-отрицателни микроорганизми (особено *P. aeruginosa*) се увеличава при комбиниране с аминоксиди.

Показания: Смесени Грам-отрицателни инфекции на урогениталните пътища, дихателната система, меките тъкани, костите, както и при сепсис, перитонит, менингит, ендокардит; профилактично в коремната хирургия, акушерството и гинекологията.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Пиперацилин се разтваря със стерилен физиологичен разтвор, 5% глюкоза, дестилирана апиrogenна вода. За мускулно инжектиране 1 g пиперацилин се разтваря най-малко с 2 ml разтворител, а за струйно венозно въвеждане – с 10 ml. При необходимост от венозна капкова инфузия така приготвеният разтвор се разрежда допълнително най-малко до обем 50 ml. Пиперацилиновите разтвори могат да се съхраняват при 22 °C в продължение на 24 h и при 4 °C 48 h. (1) На възрастни с НБФ пиперацилин се прилага в ДД от 6 до 24 g. Тя се разделя на 4 или 6 приложения мускулно, венозно или венозно капково. Венозните инфузии продължават 20 до 30 min. Курсът на лечение е 7 до 10 дни. При възрастни с уроинфекция и УБФ препаратът се влива по следния начин: при КК от 20 до 40 ml/min – по 3 g/8 h и при КК под 20 ml/min – по 3 g/12 h. При болни на хемодиализа МДД пиперацилин е 6 g, респ. 2 g/8 h. Тъй като за 4 h хемодиализата отнема около 50% от приложения пиперацилин, е необходимо след всеки диализен интервал да се добавят по 1 g от антибиотика. (2) При новородени, бебета и деца до 12 g. пиперацилин се предписва в ДД от 100 до 200 mg/kg i.v., а при деца над 12 g. – от 200 до 300 mg i.v., разделени на 4 до 6 вливания.

Взаимодействия: Съществува *in vitro* несъвместимост между пиперацилин и аминоксиди (амикацин, гентамицин, тобрамицин), както и между пиперацилин и натриев хидрогенкарбонат. При комбинирано приложение на пиперацилин с цефокситин при *Pseudomonas* инфекции клинично е наблюдаван антагонизъм.

Нежелани реакции: Алергични явления, болезненост при мускулно инжектиране, флебитогенен ефект при венозно въвеждане, повръщане, диария, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими, хипербилирубинемия, обратими левко- и тромбоцитопения; много рядко – холестатичен хепатит, интерстициален нефрит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бета-лактами.

J01CE Тесноспектърни бета-лактамазоувствителни пеницилини

BENZATHINE BENZYL PENICILLIN* – INN (АТС код: J01CE08) – кристален прах от 600 000, 1.2 и 2.4 MIU в стъклени флакони. Представлява *дибензилетилдендиаминова комплексна сол на бензилпеницилина* (вж. Benzylpenicillin). Плазмените концентрации на препаратите са ниски и недостатъчни за лечение на тежки остри инфекции.

Показания: Като монотерапия при остър тонзилит, скарлатина, еризипел, сифилис (ЕД е достатъчна при първичен сифилис), други трепонемни инфекции. Самостоятелно може да се използва за профилактика на ревматични пристъпи, постстрептококов гломерулонефрит, еризипел, скарлатина и сифилис (при контактни).

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Хомогенна суспензия се получава със стерилна двойно дестилирана вода (2 ml/600 000 UI). Инжектира се дълбоко мускулно. На *възрастни* се предписва по 600 000 UI един път седмично или от 1 200 000 до 2 400 000 UI два пъти месечно. Дозата за *деца* е от 5000 до 10 000 UI/kg през седем дни или 20 000 UI/kg два пъти месечно.

Нежелани реакции: Мускулното инжектиране на бензатин-бензилпеницилин е болезнено. Възможно е да се развият инфилтрати. В около 10% от случаите се наблюдава повишаване на т.т. до 39 °C. Поради своята слаба разтворимост попадналият бензатин-бензилпеницилин във вена предизвиква синдром на Hoigné, а в артерия – на Nicolau. При *Hoigné-синдрома* се наблюдава тежка обща реакция, кашлица, стенокардни пристъпи, световъртеж, халюцинации, обърканост, страх, парестезии. Това се обяснява с предизвиканите след мускулно инжектиране микроемболии от суспензираните частици на този депо-пеницилинов препарат в капилярите на мозъка и белия дроб. При *Nicolau-синдрома* се развива артериална емболия, проявяваща се с исхемия в областта, разположена дистално от мястото на инжектиране, ливидно оцветяване на кожата, хематурия, мелена, парализа, некрози. За избягване на тези НЛР е необходимо правилно да се избере мястото за инжектиране, аспирация след въвеждане на иглата и задължително наблюдаване на болния в продължение на 15–20 min. Описани са и уртикариални обриви. Подобно на всички пеницилинови препарати за парентерално приложение бензатин-бензилпеницилин се прилага след отрицателна скарификационна проба.

Противопоказания: Свръхчувствителност към пеницилини или резистентност на микроорганизмите към бензилпеницилин.

BENZYL PENICILLIN – INN (АТС код: J01CE01)

● **Penicillin G Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор по 1 и 5 MUI във флакони (оп. 10 бр.). В 1 MUI има 600 mg бензилпеницилин и 38,6 mg натрий, респ. 65,6 mg калий (в зависимост от това дали солта е натриева или калиева). Сега бензилпеницилин се получава от високопродуктивни щамове на плесента *Penicillium chrysogenum*. В 1 млн. UI има 600 mg бензилпеницилин и 38,6 mg натрий, респ. 65,6 mg калий. ▼ Бензилпеницилин е киселиннонеустойчив антибиотик с $t_{1/2}$ при НБФ 40 min (при анурия 7–10 h), СПП 65% и уринна екскреция от 58% до 85%/24 h. В ликвора дифундира слабо, като концентрациите му дори при възпаление представляват 3–5% от тези в плазмата. Концентрацията му в жлъчката достига 50% от тази в плазмата, а във феталната кръв – 25 до 70%. След свързване със специфични протеини в бактериите (наречени пеницилин-свързващи протеини – PBPs), бензилпеницилин активира автолитични ензими в бактериалната стена и *потискат синтеза на пептидогликан* (основна нейна съставка). Това води до осмотична бактериализа. Бензилпеницилин *действа бактерицидно върху делящи се екстрацелуларни микроорганизми*. Повлиява предимно Грам-положителни микроорганизми – стрептококи (с изключение на ентерококи), пневмококи, непродуциращи пеницилиназа стафилококи, дифтерийен бактерия, листерии, *B. anthracis*, клостридии (*Cl. perfringens*, *Cl. tetani*), актиномицети; Грам-отрицателни *микроорганизми* (менингококи, непродуциращи пеницилиназа гонококи, *Bacteroides* с изключение на *B. fragilis*); *спирохети* (*T. pallidum*, *Leptospira*, *Borrelia*).

Показания: Стрептококови инфекции (сепсис, перитонит, скарлатина, ревматизъм, ендокардит, еризипел), остеомиелит, карбункули, фурункули, менингококов менингит, луес, гонококови инфекции, уроинфекции, пневмонии, Луте-борелиоза, тетанус, антракс, дифтерия, актиномикоза, профилактично предоперативно при газова гангрена. При ендокардит *lenta*, причинен от *S. viridans*, бензилпеницилин се комбинира с аминоксиди. Същата комбинация е ефективна и при инфекции, причинени от *S. faecalis*. В стоматологичната практика бензилпеницилин е ефективен при кариозни лезии (причинени от *S. viridans et mutans*) и големи лицево-челюстни увреждания. Показан е също за профилактика на бактериален ендокардит при зъбна екстракция.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Бензилпеницилин се инжектира *най-често мускулно* през интервали от 4, 6 или 8 h. *Разтворите* бензилпеницилин за мускулно инжектиране трябва да имат концентрация от 50 000 до 200 000 UI/ml. Те се приготвят *ex tempore* със стерилен физиологичен разтвор или двойно дестилирана вода. Лечението започва след отрицателна скарификационна проба. (1) ДД за *възрастни* варира от 2 до 24 MIU. При *сепсис* и *менингит* у *възрастни* *натриевата сол* на бензилпеницилин може да се въведе *венозно* капково, разредена с физиологичен разтвор, в ДД 20 MIU и повече. Скоростта на инфузията е 30–40 k/min. 10 000 UI. МДД е 24 MIU. (2) На *деца* бензилпеницилин се инжектира мускулно или неговата *натриева сол* се въвежда *венозно* капково в следните ДД: *новородени* до 7-ия ден от раждането с т.м. под 2 kg – по 50 000 UI/kg, разделени в две приложения през 8 h; *новородени* до 7-ия ден с т.м. над 2 kg – по 50 000 UI/kg, разделени в три приложения през 8 h; *новородени* от 8 до 30 дни с т.м. под 2 kg – по 75 000 UI/kg, разделени в три приложения през 8 h; *новородени* от 8 до 30 дни с т.м. над 2 kg – по 100 000 UI/kg, разделени в 4 приложения през 6 h; при *бебета* и *деца* ДД *най-често* варира от 100 000 до 250 000 UI/kg, разделена в 6 приложения през 4 h, но при много тежки

животозастрашаващи инфекции ДД достига 400 000 UI/kg, разделена в 6 приложения през 4 h. При *вроден сифилис* у новородени *натриевата сол* на бензилпеницилин се въвежда *венозно* капково в продължение на 10 до 14 дни в ДД 50 000 UI/kg, разделени на 2 или 3 приложения съответно през 12 или 8 h. (3) При бактериални инфекции на главния или гръбначния мозък, а също след операции на ЦНС изключително рядко е възможно *натриевата сол* на бензилпеницилина да бъде въведена ендолумбално. Разтворът за ендолумбално въвеждане се приготвя *ex tempore* с физиологичен разтвор или двойно дестилирана вода в концентрация 1000 UI/ml. ДД бензилпеницилин *ендолумбално* за възрастни е от 5000 до 10 000 UI, а за деца – от 2000 до 5000 UI. Ендолумбално натриевата сол на бензилпеницилина се въвежда един път през интервал от 48–72 h, но съществува риск от развитие на гърчове и дори възходящи парализи, свързани с т. нар. *локална пеницилинова токсичност*.

Взаимодействия: Пробенецид*, индометацин, фенилбутазон* и салицилатите пролонгират елиминационния полуживот на пеницилина. В клиниката е наблюдаван антагонизъм между бензилпеницилин (resp. други пеницилини) и хлорамфеникол при пневмококов менингит и инфекции, причинени от стрептококи от група А, както и между пеницилини и еритромицин* при същата кокова инфекция. При смесени аеробно-анаеробни инфекции, вкл. в лицево-челюстната област, бензилпеницилин успешно се комбинира с метронидазол.

Нежелани реакции: Алергични прояви, вкл. анафилактичен шок (пробите за свръхчувствителност са задължителни), хемолитична анемия; хиперкалиемия (при инжектиране на големи дози калиева сол на препарата), остри шокови реакции (ендотоксичен шок, реакция на Jarisch-Herxheimer) при лечение на луес и коклюш. **Лечението на анафилактичния шок**, вкл. и този, предизвикан от пеницилини, обикновено започва с подкожно инжектиране на 0,5–1 mg *адреналин*. Ако в първите 10–15 min не се наблюдава лечебен ефект, повторно се инжектира 0,5 mg адреналин мускулно или много бавно венозно (разреден с 10 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза) при предварително осигурен венозен достъп! При липса на ефект от венозното въвеждане на адреналин лечението продължава с подкожното му инжектиране през 15 min в доза 0,3–0,5 mg до излизане на пациента от шокото състояние, като се контролират пулсът, артериалното налягане и дишането. Инжектира се още бавно венозно или капково, разреден с 5% глюкоза, 500 mg *хидрокортизон* или в съответната доза *метилпреднизолон*, resp. бетаметазон. При данни за бронхоспазм се прилагат *аминофиллин* и β_2 -*адrenomиметици* (Salbutamol и др.).

Резистентност: Някои микроорганизми (напр. ентерококи) притежават естествена резистентност към пеницилините и други β -лактами. За терапевтичната практика значение има развитието на придобитата резистентност, свързана с продукция на *бета-лактамази* (пеницилиназа и др.), които разрушават хидролитично бета-лактамния пръстен. Най-често придобитата резистентност на микроорганизмите (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, гонококи и др.) се дължи на продуциране на *пеницилиназа*. Сравнително малко микроорганизми (актиномицети, нишковидни гъби, някои дрожди) инактивират пеницилините чрез ензима *пеницилламидаза*. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бета-лактами, серумна болест и други алергози, резистентност на микроорганизмите.

PHENOXYMETHYLPENICILLIN – INN (ATC код: J01CE02)

● **Ospen 400®** (Sandoz GmbH) – перорална суспензия, съдържаща бензатин феноксиметилпеницилин с концентрация 400 000 UI/5 ml (= 400 mg/5 ml) във флакони по 60 ml и 150 (оп. 1 бр.). ● **Ospen 500®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки 500 000 UI, съдържащи калиева сол на феноксиметилпеницилина (оп. по 12, 30 и 100 бр.). ● **Ospen 1000®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки 1 MIU, съдържащи калиева сол на феноксиметилпеницилин (оп. по 12, 30 и 100 бр.). ● **Ospen 1500®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки 1.5 MIU, съдържащи калиева сол на феноксиметилпеницилина (оп. по 12, 30 и 100 бр.). ▼ Феноксиметилпеницилин има $t_{1/2} > 30$ min, СПП 79% и уринна екскреция 20–30%/24 h. При еднакви ЕД плазмените концентрации на феноксиметилпеницилин, приложен орално, са около два пъти по-ниски в сравнение с тези на бензилпеницилин, инжектиран мускулно.

Показания: Стрептококови инфекции на ушите, носа и гърлото (ангина, тонзилити, фарингит, отит, синусит, гингивит, скарлатина, ревматизъм, еризипел, пиодермия, фурункули, абсцес), ангина на Plaut-Vincent, анаеробни стоматоинфекции. При гнойни ангини лечението е не по-кратко от 10 дни и се комбинира с ацетилсалицилова киселина.

Рискова категория за бременност: В.

Показания: На *възрастни* и деца над 12 г. се предписва в доза от 400 000 до 1 MIU/8 h 30–60 min преди или 120 min след хранене.

Приложение: При системни инфекции ДД феноксиметилпеницилин за *деца под 12 г.* варира от 30 до 60 mg/kg, като МДД е 3 г. ДД се разделя на 3 еднакви ЕД, приети през равни интервали от време. В 400 000 UI феноксиметилпеницилин се съдържа 250 mg субстанция. При стоматологични инфекции педиатричната ДД е 50–60 mg/kg, разделена на три приема. Продължителността на лечението е от 7 до 10 дни; най-често се налага комбиниране на феноксиметилпеницилин с метронидазол (400 mg/8 h), особено при ангина на Plaut-Vincent.

Нежелани реакции: Алергични реакции – кожни обриви, уртикария, серумна болест, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия; по-рядко – еозинофилия и треска. Най-често срещаните НЛР са отпадналост, епигастралгия, гадене, повръщане, диария. Може да наблюдават възпаление на лигавицата на устата, рядко – сухота в устата и промяна във вкуса. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пеницилини или резистентност на микроорганизмите.

J01CF Бета-лактамазоустойчиви пеницилини

1. Изоксазолилпеницилини

CLOXACILLIN* – INN (ATC код: J01CF02)

DICLOXACILLIN* – INN (ATC код: J01CF01)

FLUCLOXACILLIN* – INN (АТС код: J01CF05)

OXACILLIN* – INN (АТС код: J01CF04)

2. Други бета-лактамазоустойчиви пеницилини

METICILLIN* (Methicillin*) – INN (АТС код: J01CF03)

NAFCILLIN* – INN (АТС код: J01CF06)

J01CR Широкоспектрни пеницилини с инхибитори на бета-лактамазата

☞ **Бета-лактамазните инхибитори** (клавуланова киселина, сулбактам, тазобактам) имат незначителна антибактериална активност, но проявяват много силен инхибиращ ефект върху β-лактамазите. Комбинираните с бета-лактамазен инхибитор широкоспектрни пеницилини съчетават широкия спектър на пеницилините и поради включението бета-лактамазен инхибитор действат върху β-лактамазопродуциращи микроорганизми (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, клебсиели, *E. coli*, гоно- и менингококи, *B. fragilis*, *P. mirabilis*).

AMOXICILLIN & CLAVULANIC ACID – INN (АТС код: J01CR02)

● **Alvoclav®** (Alvogen IPCo S.àr.l) – филм-таблетки по 625 mg (500 mg/125 mg) и 1000 mg (875 mg/125 mg) (оп. по 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 40, 50, 100 и 500 бр.). ● **Amoclan®** (Hikma Pharmaceutica) – филм-таблетки по 250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg (оп. по 15 и 21 бр.) и 875 mg/125 mg (оп. 14 бр.). ● **Amoksiklav®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 375 mg (250 mg/125 mg; оп. по 15 бр.), 625 mg (500 mg/125 mg; оп. по 16 бр.) и 1000 mg (875 mg/125 mg; оп. по 10 и 20 бр.); прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрации съответно по 156,25 mg/5 ml (125 mg/31,25 mg) и 312,5 mg/5 ml (250 mg/62,5 mg) във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.), 457 mg/5 ml (400 mg/57 mg) във флакони по 35, 70 и 140 ml (оп. 1 бр.). ● **Amoksiklav®** (Sandoz d.d.) – прах за инжекционен разтвор 2000 mg/200 mg във флакони с обем 20 ml (оп. по 1, 5, 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Amoxigard®** (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки по 875 mg/125 mg (оп. по 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 60, 100 бр.). ● **Augmentin®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 250 mg/125 mg и 500 mg/125 mg (оп. по 4, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 и 500 бр.); филм-таблетки 875 mg/125 mg (оп. 14 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/31,25 mg/5 ml и обем 100 ml в прозрачна стъклена бутилка (за приготвяне на суспензията в бутилката се добавят на части 92 ml преварена и охладена вода при съответно разклащане); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/62,5 mg/5 ml и обем 100 ml в прозрачна стъклена бутилка (за приготвяне на суспензията в бутилката се добавят на части 90 ml преварена и охладена вода); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 400 mg/57 mg/5 ml и обем 35, 70 или 140 ml в прозрачни стъклена бутилка (за приготвяне на суспензията в бутилката се добавят на части съответно 31, 62 и 124 ml преварена и охладена вода). Опаковките съдържат мерителна чашка. ● **Augmentin ES®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 600 mg/42,9 mg/5 ml в прозрачни стъклени бутилки по 50, 75, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка); за приготвяне на съответните обеми суспензии се добавят на части при разклащане съответно по 50, 70, 90 и 135 ml преварена и охладена вода. ● **Augmentin SR®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 1000 mg/62,5 mg (оп. по 4, 16, 20, 28, 40, 50, 100 и 500 бр.). ● **Betaclav®** (KRKA d.d.) – филмирани таблетки по 500 mg/125 mg и 875 mg/125 mg (оп. 10, 12, 14, 16, 20, 24 и 30 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия 500 mg/57 mg/5 ml в бутилки по 70 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Co-Amoxiclav** (BAN). ● **Climox®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg (оп. 21 бр.) и 875 mg/125 mg (оп. 14 бр.). ● **Forcid Solutab®** (Astellas Pharma Europe B.V.) – диспергиращи се таблетки по 125 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, 500 mg/125 mg и 875 mg/125 mg (оп. по 10, 14 и 20 бр.). ● **Medoclav®** (Medochemie Ltd.) – прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрации съответно по 156,25 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.); филм-таблетки по 375 и 625 mg (оп. по 16 бр.) и 1000 mg (оп. 14 бр.); прах 1000 mg/200 mg за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 25 и 100 бр.). ● **Medoclav Forte®** (Medochemie Ltd.) – прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрации съответно по 250 mg/5 ml амоксицилин и 62,5 mg/5 ml клавуланова киселина във флакони по 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Neoamoclav® 500 mg/125 mg** (МС Фарма АД) – филм-таблетки (оп. 21 бр.). ● **Neoamoclav® 875 mg/125 mg** (МС Фарма АД) – филм-таблетки (оп. 14 бр.). ▲ Клавулановата киселина е аналог на пеницилините с ниска антибактериална активност и много силен инхибиращ ефект върху бета-лактамазите. Комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина има бактерициден ефект спрямо голям брой организми, включващи: *Грам-положителни аероби*: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium species*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативни стафилококи (вкл. *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus species*, *Streptococcus viridans*; *Грам-положителни анаероби*: *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*; *Грам-отрицателни аероби*: *Bordetella pertussis*, *Brucella species*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella species*, *Legionella species*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*; *Грам-отрицателни анаероби*: *Bacteroides species* (вкл. *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium species*; *други микроорганизми*: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydiae*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*. Комбинираните препарати, съдържащи амоксицилин и клавуланова киселина, повлияват още *цефуроксим-резистентните щамове на B. fragilis и P. vulgaris*. Често те са алтернатива на комбинацията ампицилин/гентамицин/метронидазол, в сравнение с която има по-ниска токсичност. През последните години в европейските страни нараства резистентността на *Streptococcus pneumoniae* към пеницилини до 37%. При това нередко тя е съчетана с резистентност спрямо макролиди, тетрациклини и ко-тримоксазол. С високото съдържание на

амоксацилин в комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина (което в новите продукти е 14:1 при Augmentin ES и 16:1 при Augmentin SR, вместо обичайното 7:1) се подобрява значително терапевтичната ефективност срещу *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Тези микроорганизми често имат основна роля в етиологията на острия среден отит, тонзилофарингитите, синуситите, лобарната пневмония и бронхопневмонията. Новите форми на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина са с висока ефективност по отношение на мекотъкани и дерматоинфекции, причинени от *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes*.

Показания: Инфекции на ГДП (вкл. ОРЛ), като рецидивиращи тонзилити, синусити, otitis media, причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*; инфекции на ДДП, като остри екзацербации, влошавания на хронични бронхити, лобарна и бронхопневмония, причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*; инфекции на урогениталните пътища, като цистити, уретрити, пиелонефрити, женски генитални инфекции обикновено причинявани от *Enterobacteriaceae* (главно *E. coli*), *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus species*; гонорея, причинена от *N. gonorrhoeae*; инфекции на кожата и меките тъкани, обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides species*; костни и ставни инфекции, например остеомиелити, обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus*, където може да е подходящо по-продължително лечение; други инфекции – септичен аборт, следродов сепсис, интраабдоминален сепсис.

Вероятна рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без преценка на терапията. Препоръчва се *орално прилагане* на амоксицилин/клавуланова киселина да се извършва в началото на храненето, за да се намали възможната СЧ непоносимост и се осигури оптимална абсорбция. На *възрастни и деца над 12 г.* орално се назначава от 375 до 750 mg/8 h или 1000 mg/12 h в продължение на 5 до 10 дни, според тежестта и локализацията на инфекцията. (2) При *деца под 12 г.* оралната ДД е от 25 до 50 mg амоксицилин/kg, разделена в 3 приема. Веднъж приготвени по указанията на фирмата-производител, прахообразните суспензии имат срок на годност от 7 до 10 дни, ако се съхраняват в хладилник при температура 5 °C, но без да замръзват. (3) За профилактика на ендокардит при възрастни Augmentin се назначава в доза 2 g, а при деца над 3-месечна възраст – 50 mg/kg 1 h преди стоматологичната интервенция. (4) Препаратът Medoclav се въвежда *i.v.* (струйно или капково), като се разтваря *ex tempore* обикновено с 20 ml апиrogenна вода за инжекции. По време на разтварянето може да се получи временно розово оцветяване. Разредените разтвори са с бледожълт цвят. Трябва да се приложи в рамките на 20 min след разтварянето. Струйно венозно той се инжектира бавно в продължение на 3 до 4 min. При необходимост от венозна инфузия полученият изходен разтвор бързо се разрежда с физиологичен разтвор или друг електролитен разтвор, до обем 100 ml. Medoclav може да бъде разтворен освен с вода а инжекции, още с физиологичен разтвор, или лактатен разтвор на Рингер за *i.v.* инфузия. Венозните инфузии продължават 30 до 40 min. На бебета под 3 мес. Medoclav се прилага само под форма на *i.v.* инфузия. (4a) На *възрастни с НБФ* Medoclav се инфузира в доза 1000 mg/200 mg през 8 или 12 h. МДД е 3000 mg/600 mg. (4б) На *възрастни и деца с т.м. над 40 kg* и КК от 10 до 30 ml/min началната доза Medoclav е 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg, два пъти на ден (през 12-часови интервал). При КК под 10 ml/min началната доза Medoclav е 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg, прилагана през 24 h (един път в денонощие). При пациенти на хемодиализа лечението с Medoclav започва с доза 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg, прилагана през 24-часов интервал, плюс доза от 500 mg/100 mg в края на всяка диализна процедура (защото се понижават плазмените концентрации както на амоксицилина, така и на клавулановата киселина). (4в) На *деца с т.м. под 40 kg* и КК от 10 до 30 ml/min Medoclav се прилага парентерално в доза 25 mg/5 mg/12 h (два пъти в денонощието), а при КК под 10 ml/min в същата доза, но през 24 h (един път в денонощието). При деца под 40 kg на хемодиализа Medoclav се прилага в доза 25 mg/5 mg/24 h плюс доза от 12.5 mg/2.5 mg в края на всяка диализа.

Взаимодействия: Разтворите на Augmentin за парентерално приложение не трябва да се смесват с инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза, декстран, бикарбонати, аминокиселини. Не се препоръчва едновременното прилагане с пробенецид, който намалява реналната тубуларна секреция на амоксицилин. Преди парентерално лечение с Augmentin трябва да се направи отрицателна скарификационна проба.

Нежелани реакции: Обриви, повръщане, диария, главоболие, флебитогенен ефект при *i.v.* инжектиране, преходна холестатична жълтеница, хепатит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бета-лактами.

PIPERACILLIN & TAZOBACTAM (ATC код: J01CR05)

● **Piperacillin/Tazobactam Actavis® 2 g/0,25 g** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 и 12 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Actavis® 4 g/0,5 g** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 и 12 бр.), съдържащи по 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam AvantX® 2 g/0,25 g** (Panpharma Lab.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam AvantX® 4 g/0,5 g** (Panpharma Lab.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam DC® 2 g/0,25 g** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam DC® 4 g/0,5 g** (Panpharma Lab.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Kabi® 2 g/0,25 g** (Фрезениус Каби България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Kabi® 4 g/0,5 g** (Фрезениус Каби България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.), съдържащи по 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли.

бр.), съдържащи по 42 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Mylan® 2 g/0,25 g** (Mylan S.A.S.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. по 1, 5, 10 и 12 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Mylan® 4 g/0,5 g** (Mylan S.A.S.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. по 1, 5, 10 и 12 бр.), съдържащи по 4g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Panpharma 2 g/0,25 g** (Panphara Lab.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Piperacillin/Tazobactam Panpharma 4 g/0,5 g** (Panphara Lab.) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони с вместимост 50 ml (оп. 10 бр.), съдържащи по 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам под форма на натриеви соли. ● **Pipetazon® 2 g/0.25 g** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор, съдържащ 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам във флакон (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Pipetazon® 4 g/0.5 g** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор, съдържащ 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам във флакон (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Tazocin® 4 g/0.5 g** (Pfizer Europe MA EEIG) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакон, съдържащ 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам (оп. по 1 и 12 бр.). ● **Zopceillin® 2 g/0,25 g** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам във флакон (оп. 1 бр.). ● **Zopceillin® 4 g/0,5 g** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам във флакон (оп. 1 бр.). ▲ Бета-лактамазният инхибитор тазобактам разширява бактерицидния спектър на широкоспектърния пиперацилин с включване на голям брой бета-лактамзо-продуциращи бактерии, придобили пиперацилинова резистентност.

Показания: (1) *Възрастни и деца над 12 г.* – тежка пневмония, вкл. нозокомиална; усложнени инфекции (вкл. пиелонефрит); усложнени интраабдоминални инфекции; инфектирано диабетично стъпало; бактериемия, развила се на фона на фебрилна неутропения. (2) *Деца от 2 до 12 г.* – бактериални инфекции, развили се на фона на фебрилна неутропения.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) При възрастни и деца над 12 г. с НБФ продуктите, съдържащи пиперацилин/тазобактам, се прилагат под форма на *30-минутна венозна инфузия* най-често в доза 4 g/0.5 g, като при фебрилни неутропенични пациенти инфузиите се провеждат пре 6 h, а в останалите случаи – през 8 h. (2) При неутропенични деца от 2 до 12 г. с НБФ и бактериална инфекция инфузиите се провеждат през 6 h в следните ЕД: пиперацилин 80 mg/kg т.м. и тазобактам – 10 mg/kg т.м. (3) При деца от 2 до 12 г. с НБФ и усложнени интраабдоминална бактериална инфекция инфузиите се провеждат през 8 h в следните ЕД: пиперацилин 100 mg/kg т.м. и тазобактам – 12,5 mg/kg т.м. (4) Изходните разтвори се приготвят със стерилна вода за инжекции или физиологичен разтвор, като за 2 g/0,25 ml се използват 10 ml разтворител, а за 4 g/0,5 ml – 20 ml. Изходният разтвор се получава обикновено за 5 до 10 min чрез разклащане до пълно разтваряне. Той не трябва да съдържа частички. Трябва да е бистър и прозрачен. Преди самата инфузия изходният разтвор се разрежда до желаня обем (50 до 150 ml) с физиологичен разтвор, 5% глюкоза или 5% разтвор на глюкоза във физиологичен разтвор. Неизползваните разтвори трябва да се извърлят. Инфузиите продължават от 5 до 14 дни. Продуктите могат да се прилагат също *бавно венозно* в продължение на 5–6 min. (5) При УБФ препаратите се дозират съобразно КК.

Нежелани реакции: Кожни обриви, еритем, стоматит, сърбеж, диария, запек, повръщане, ендогенна суперинфекция, мускулна слабост, халюцинации, ксеростомия, отпадналост, миалгии, оток, флебит, тромбоза, левкопения, еозинофилия, тромбоцитопения, позитивиране на теста на Coombs, хипокалиемия, повишаване серумните нива на трансаминазите и алкалната фосфатаза, на уреята и креатинина. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на комбинираните продукти, анамнеза за тежки алергични реакции към други бета-лактами.

SULTAMICILLIN – INN (ATC код: J01CR04)

● **Ampicillin & Sulbactam Strides®** (Strides Arcolab International Ltd) – прах за инжекционен разтвор във флакони, съдържащи 1 g ампицилин и 0,5 g сулбактам (оп. 1 бр.); прах за инжекционен разтвор във флакони, съдържащи 2 g ампицилин и 1 g сулбактам (оп. 1 бр.). ● **Ampisulcillin®** („Активис“ ЕАД) – съдържа ампицилин и сулбактам в съотношение 2:1 под формата на прах за инжекционен разтвор във флакони по 1500 и 3000 mg (оп. 10 бр.). ● **Unasyn®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 375 mg (оп. по 6 и 2 бр.) и прах за инжекционен разтвор във флакони по 1500 mg (1 g ampicillin/0,5 g sulbactam) (оп. 1 бр.).

Показания: Синусит, тонзилит, otitis media, бактериални пневмонии и бронхити; уроинфекции; кожни, мекотъканни и гонokokови инфекции.

Вероятна рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Комбинацията ампицилин/сулбактам се прилага орално, мускулно или венозно, като терапията започва след отрицателна скарификационна проба. ДД се разделя на 3 ЕД. При *възрастни* тя варира от 1500 до 3000 mg, а при *деца* е 150 mg/kg. При новородени (до една седмица) и недоносени деца препаратът се прилага през 12 h. За мускулно инжектиране препаратът се разтваря със стерилна апиrogenна дестилирана вода или 0,5–1% лидокаин. За 750 mg субстанция се използва 1,6 ml разтворител. Полученият разтвор запазва годност само в продължение на 60 min. За венозно приложение продуктите се разтварят със стерилна двойно дестилирана вода, 5% глюкоза или физиологичен разтвор (25 ml разтворител/750 mg субстанция). Разтворът трябва да е бистър без въздушни мехурчета.

НЛР и противопоказания – вж. Ampicillin (гл. J01CA по-горе).

J01D Други бета-лактамни антибактериални антибиотици

J01D Цефалоспорины

☞ Цефалоспорины са **полусинтетични производни на 7-аминоцефалоспороновата киселина (7-АЦСК)** с близка на пеницилините β -лактамна структура и сходен бактерициден механизъм на действие върху действащи се екстрацелуларни микроорганизми. Всички цефалоспорины са широкоспектрни и по-слабо чувствителни към β -лактамази. Екскретират се предимно с урината, но някои от тях (цефазолин, цефамандол, цефоперазон, цефтриаксон) имат значителна жлъчна екскреция. Препаратите цефоперазон и цефтазидим притежават значителна антипсевдомонасна активност. Лечението с цефалоспорины, подобно на останалите бета-лактами, започва след отрицателна скарификационна проба за чувствителност.

J01DB Цефалоспорины от първо поколение

☞ **Цефалоспорины от I поколение** (Cefadroxil, Cefalexin, Cefalotin, Cefapirin*, Cefazolin, Cefradine*, Cefroxadine*) не проникват в ликвора, очното и простатата. Имат значителна активност спрямо Грам-положителни коки (стрептококи, пневмококи, метицилин-чувствителни стафилококи); умерен ефект срещу Грам-положителни бактерии и Грам-отрицателни бактерии, непродуциращи бета-лактамази (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Подходящи са при стоматологични показания.

CEFADROXIL – INN (АТС код: J01DB5)

● **Biodroxil®** (Sandoz GmbH) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрации 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml и 100 ml (оп. 1 бр.) – филм-таблетки 1000 mg (оп. по 10, 12, 20, 100 и 100 бр.). ● **Duracef®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – капсули 500 mg (оп. 12 бр.); диспергиращи се таблетки 1 g (оп. 10 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрации 250 mg/5 ml и 500 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.).

Показания: Уроинфекции, причинени от *E. coli*, клебсиели, *P. mirabilis*, ентеробактерии, цитробактерии и др.; бактериални инфекции, причинени от бета-хемолитични стрептококи от група А; за профилактика на бактериален ендокардит у пациенти, алергични на пеницилини.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) На **възрастни** и деца с т.м. над 40 kg с НБФ се назначава **орално** от 500 до 1000 mg/12 h. При възрастни пациенти с УБФ цефадроксил се прилага в ЕД 500 mg през различни интервали в зависимост от КК. При КК < 10 ml/min интервалът е 36 h, при КК 10–25 ml/min – 24 h и при 25–50 ml/min – 12 h. (2) На **деца** с т.м. под 40 kg се назначава в ДД от 25 до 50 mg/kg, разделена в два орални приема.

Взаимодействия: Лечението с цефадроксил в комбинация с аминозиди, полимиксини или високи дози бримкови диуретици трябва да се избягва поради възможността за потенциране на нефротоксичните ефекти. При едновременно прилагане на хепарин или орални антикоагуланти трябва по-често да се контролират коагулационните показатели.

Нежелани реакции: Кожни обриви, СЧ смущения (дисбиоза; псевдомембранозен колит, предизвикан от *C. difficile*), хиповитаминоза В-complex и К, нефротоксичност, преходно повишаване на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза, левкопения, тромбоцитопения, положителен тест на Coombs. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорины, тежка БН.

CEFALEXIN – INN (АТС код: J01DB01)

● **Cefaleksin Kalugero®** (Гален Фарма ООД) – капсули по 250 и 500 mg (оп. по 12, 16, 20, 28, 200 и 500 бр.). ● **Ospexin®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 12, 100 и 100 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml в бутилки по 60 ml (оп. 1 бр.). ▼ Цефалексин има с $t_{1/2}$ 50 min (при анурия – от 20 до 39 h), СПП 10–15%; денонощна уринна екскреция в непроменен вид 95%.

Показания: Дихателни, дерматологични, урогенитални, костно-мускулни и други инфекции, причинени от Грам-положителни микроорганизми (вкл. пеницилиназопродуциращи стафилококи) и Грам-отрицателни бактерии (*Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Haemophilus*, *Klebsiella*); остри денто-алвеоларни инфекции, произхождащи от пулпата; язвен гингивит; периодонтален абсцес; периодонтит; перикоронарит; периимплантит; за антимикробна профилактика при стоматологични операции (като алтернатива на пеницилините).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) ЕД за **възрастни** варира от 0.5 до 1 g/6 h. Приема се орално независимо от храненето. При тежки инфекции МДД за възрастни е 6 g. При УБФ се дозира в по-ниски дози в зависимост от КК. (2) На **деца** се предписва в ДД от 25 до 100 mg/kg, разделена на 4 приема.

Нежелани реакции: Кожни обриви, СЧ смущения, хиповитаминоза В-complex и К, нефротоксичност, преходно повишаване на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза в серума, левкопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорины, тежка БН.

CEFALOTIN* – INN (АТС код: J01DB03) – прахообразна субстанция 1 g във флакони. ▼ Цефалоспорин от I поколение с $t_{1/2}$ 35 min, а при анурия 12–18 h; СПП 62 до 65%; уринна екскреция в непроменен вид 60%/24 h.

Показания: Уроинфекции, инфекции на дихателната система, костите, ставите, меките тъкани, сепсис, септичен аборт, перитонит и други, причинени от стафилококи, хемолитични стрептококи, пневмококи, менингококи, гоноки, *H. influenzae*, *E. coli*, клебсиели, протейси, салмонели, шигели; периперативна профилактика.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Разтворите на цефалотин се приготвят *ex tempore* със стерилна двойно дестилирана апиrogenна вода: 4 ml/1 g субстанция за i.m. инжектиране и 10 ml/1 g – за i.v. въвеждане. **(1)** На *възрастни* цефалотин се прилага в доза 500 до 1000 mg/6 h i.m. (i.v.). При бактериемия и болни с понижена резистентност (напр. сърдечна декомпенсация, ЗД, неоплазми, шок, оперативна намеса) препаратът се въвежда струйно венозно за 4–5 ml или капково, разреден с 5% глюкоза, респ. физиологичен разтвор. При необходимост от *интраперитонеално приложение* цефалотинът се добавя към диализната течност в концентрация 6 mg/100 ml. **(2)** За деца ДД цефалотин мускулно или венозно е 80 до 160 mg/kg, разделена на 4 приложения.

Нежелани реакции: Алергични реакции, локални прояви – болезненост при мускулно, флебити при венозно приложение, СЧ, хематологични прояви, преходно повишаване на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза в серума, нефротоксичност (особено при ПНВ с бъбречни заболявания или при комбинирано лечение с други нефротоксични средства). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалопорини, тежка БН.

CEFAZOLIN – INN (АТС код: J01DB04)

● **Cefazolin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. 10 бр.). ● **Cefazolin-MIP®** (MIP Pharma GmbH) – по 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони с вместимост по 15 и 100 ml (оп. 10 бр.). ● **Cefazolin Hospira®** (Hospira UK Ltd) – прах 1 g за инжекционен или инфузионен разтвор във флакони с вместимост 10 ml (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.); прах 2 g за инжекционен или инфузионен разтвор във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). ● **Cefazolin Sandoz®** (Sandoz GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. 50 бр.). ● **Cefazolin Panpharma®** (Panpharma Laboratories) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Zepilen®** (Medochemie Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ **Цефазолин** има $t_{1/2}$ >90 до 120 min (при анурия – 20 h), СПП 70 до 85%; денонощна уринна екскреция 80%/24 h. ▲ Действа върху продуциращи и непродуциращи пеницилиназа стафилококи, стрептококи, пневмококи, дифтериен бактерий, менингококи, гонококи, салмонели. *E. coli*, клебсиели, спирохети, лептоспири.

Показания: Урогенитални, дихателни и жлъчни инфекции, остеомиелит, мастит, раневи инфекции, инфектирани изгаряния, постоперативни инфекции, гонорея, сифилис, периперитивна профилактика, профилактично при хирургични интервенции (в стоматологията се назначава като алтернатива на пеницилините при рискови пациенти).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение (1) : Прилага се мускулно, венозно и венозно капково. За *възрастни* с НБФ цефазолин се инжектира в доза от 500 до 2000 mg/8 h, като МДД е 12 g. При КК 30 до 50 ml/min антибиотикът се инжектира през интервали от 8 h, при КК 10 до 30 ml/min – през 24 h и под 10 ml/min – през 48 h. Разтворите за мускулно инжектиране се приготвят, като към 1 g цефазолин се добавят 3 ml двойно дестилирана вода, респ. 0.5% лидокаин. За венозна капкова инфузия 500 mg цефазолин се разтварят в 100 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза и инфузията продължава 20–30 min. Обичайната доза за периперитивна профилактика е 1 g венозно, последвана от същата доза на всеки 6 до 8 h в рамките на 24 h след операцията. При продължителност на интервенцията над 2 h се прилага 0.5–1 g по време на самата операция. **(2)** За деца ДД е от 20 до 100 mg/kg мускулно или венозно. Тя се разделя на 3 или 4 ЕД. МДД за деца е 6 g (според FDA).

Нежелани реакции: Диария, кандидоза, гърчове (при предозиране и УБФ), обриви, уртикария, сърбеж, синдром на Stevens–Johnson, гадене, повръщане, псевдомембранозен колит, еозинофилия, хемолитична анемия, неутропения, позитивен тест на Coombs, тромбоцитопения, холестатична жълтеница, локална болка в областта на инжектиране, флебит, артралгия, нефротоксичност, интерстициален нефрит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към цефалоспорини, БН.

J01DC Цефалоспорини от второ поколение

☞ **Цефалоспорините от II поколение** (Cefaclor, Cefamandole*, Cefotetan*, Cefotiam*, Cefoxitin*, Cefprozil, Cefuroxime) се отличават с по-добро разпределение в тъканите и по-широк антибактериален спектър от препаратите от първо поколение. Само цефуроксим преминава ХЕБ и достига терапевтични концентрации в ЦНС. Излъчват се непроменени чрез урината, като значителна жлъчна екскреция има cefamandole. В сравнение с цефалоспорините от първо поколение, тези от второ поколение са по-стабилни спрямо бета-лактамази. Имат по-слабо изразена активност спрямо Грам-положителни коки и бактерии в сравнение с лекарствата от първа генерация, но по-изразена активност спрямо Грам-отрицателни бактерии, вкл. и анаероби. Cefoxitin* и cefotetan притежават висока антианаеробна ефективност и се използват при коремни и гинекологични анаеробни инфекции. Подходящи са и при стоматологични инфекции.

CEFACTOR – INN (АТС код: J01DC04)

● **CEC®** (Sandoz GmbH) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **CEC® 500** (Sandoz GmbH) – ефервесцентни таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **CEC forte®** (Sandoz GmbH) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Cefaclor Alkaloid®** (Alkaloid – INT d.o.o.) – капсули 500 mg (оп. 16 бр.), гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml и 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.). ● **Medoclor®** (Medochemie Ltd.) – капсули по 250 и 500 mg (оп. 16 бр.); гранули за приготвяне на перорални суспензии с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Medoclor Forte®** (Medochemie Ltd.) – прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 0,6–0,9 h, СПП 25% и уринна екскреция 52%. ▲ **ПМС:** Грам-отрицателни

микроорганизми (*E. coli*, *H. influenzae*, салмонели, шигели, ентеробактерии, клебсиели, *Pr. mirabilis*, гонококи). Повлиява също стафило- и стрептококи.

Показания: Otitis media acuta и sinusitis acuta, причинени от *H. influenzae* и *Branhamella catarrhalis*; умерено тежки инфекции на кожата, дихателната и отделителната система. В стоматологията е алтернативен антибиотик (за алергични към пеницилините пациенти) при лечение на орофациални инфекции, предизвикани от чувствителни аеробни Грам-положителни бактерии и анаероби.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни се прилага орално от 250 до 500 mg/8 h. МДД за възрастни е 4 g. (2) ДД за деца е от 20 до 40 mg/kg, разделена на 3 приема. МДД цефаклор за деца е 1 g.

Нежелани реакции: Алергични реакции, СЧ, главоболие, вагинална монилиаза; преходна неутропения, левкопения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към цефалоспорици, БН.

CEFAMANDOLE* – INN (АТС код: J01DC03) – кристален прах по 1 и 2 g във флакони. ▼ Има $t_{1/2}$ 0,5–1 h, СПП 65–80% и уринна екскреция 65–75%, като създава високи концентрации в урината. Прониква добре в телесни тъкани и течности, във високи концентрации в плеврата, синовията, костите, жлъчката, сърцето и матката. Потиска изграждането на бактериална стена. Действа бактерицидно върху следните: аероби – стафилококи (вкл., MRSS), стрептококи (*S. pyogenes*; *S. viridans*; *S. pneumoniae*, вкл. щамове, резистентни към пеницилици; стрептококи от група C, D, F, G; *Enterococcus durans et faecalis*), *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Citrobacter diversus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, гонококи (вкл. щамове, продуциращи бета-лактамази), салмонели, шигели, вибриони и *P. mirabilis*; анаероби: *Bacteroides melaninogenicus*, *Clostridium perfringens*, фузобактерии, пептострептококи и *Propionibacterium acnes*.

Показания: Инфекции на дихателната и отделителната система, кожата, меките тъкани, костите, ставите, жлъчните пътища, гениталиите, сепсис, серозити, плеврит, ендокардит, перитонит, менингит, ОРЛ и други инфекции, предизвикани от хемолитични стрептококи, пеницилиназопродуциращи стафилококи, пневмококи, гонококи, менингококи, *H. influenzae*, *E. coli*, протеуси, салмонели, клостридии, бактериоиди; периоперативна профилактика.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Мускулно или венозно. На възрастни се назначава от 1 до 2 g/8 h. МДД е 12 g, разпределена на 4 апликации през 6 h. На деца се инжектира i.m. или i.v. в ДД от 50 до 150 mg/kg, разделена на 4 апликации. Преди мускулно инжектиране цефамандол се разтваря със стерилна двойно дестилирана вода, физиологичен разтвор или 0,5% прокаин* (1 g субстанция/3 ml разтворител). За венозно инжектиране той се разтваря с дестилирана вода, физиологичен разтвор или 5–10% глюкоза (1 g субстанция/10 ml разтворител). При необходимост цефамандол може да се въведе венозно капково. Съхранявани при 5°C, пресните разтвори на цефамандол са годни в продължение на 96 h.

Взаимодействия: Съществува синергизъм по отношение на бактерицидната активност на цефамандол и аминокислотите, което е основание за комбинираното им приложение. За да се избегне развитието на *in vitro* несъвместимост обаче, е необходимо препаратите да се въвеждат с отделни спринцовки.

Нежелани реакции: Макуло-папулозни и уртикариални обриви, еозинофилия, фебрилитет, обратимо повишаване на стойностите на трансаминазите, алкалната фосфатаза, уреята и креатинина в серума; тромбоцитопения, неутропения, хипопротромбинемия (изискваща лечение с витамин К), тромбоза, дисулфирам-реакция, *склонност към кръвоизливи* (поради нарушаване функциите на тромбоцитите, а също поради потискане синтеза на витамин К-зависимите фактори на кръвосъсирването в резултат на *потискане на витамин К-продуциращата чревна флора, респ. Bacteroides fragilis и E. coli*). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорици, тежка БН, консумация на алкохол.

CEFPROZIL – INN (АТС код: J01DC10)

● **Cefzil®** (Bristol-Myers Squibb) – прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрации съответно по 125 mg/5 ml и 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.); филм-таблетки 250 mg (оп. 20 бр.) и 500 mg (оп. 10 бр.). ▼ Цефпрозил има орална бионаличност 90%, СПП 36%, $t_{1/2}$ 1,3 h (при анурия – 6 h) и уринна екскреция 60%. ▲ Повлиява аероби – стафилококи (вкл. продуциращи пеницилиназа щамове), стрептококи (*S. pyogenes*; *S. viridans*; *S. pneumoniae*, вкл. щамове, резистентни към пеницилици; стрептококи от група C, D, F, G; *Enterococcus durans et faecalis*), *M. catarrhalis*, *H. influenzae* (вкл. щамове, продуциращи бета-лактамази), *Citrobacter diversus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, гонококи (вкл. щамове, продуциращи бета-лактамази), салмонели, шигели, вибриони и *P. mirabilis*; анаероби (*B. melaninogenicus*, *Cl. perfringens*, фузобактерии, пептострептококи и *Pr. acnes*).

Показания: Бронхити, пневмония, sinusitis acuta, otitis media, фарингит, тонзилит, дерматоинфекции, остър цистит.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На възрастни и деца над 13 г. с НБФ цефпрозил се прилага орално по 500 mg/12 h. Лечението продължава около 10 дни. При КК <30 ml/min антибиотикът се приема в два пъти по-ниски дози. На деца от 6 мес. до 12 г. цефпрозил се прилага орално в доза от 10 до 20 mg/kg/12 h. МДД за деца 1 g. Суспензията за орално приложение се приготвя според указанията, дадени на етикета на флакона, съдържащ препарата под форма на гранули. Тя запазва антибактериалната си активност в продължение на 14 дни, ако се съхранява в хладилник при температура 2–8 °C.

Нежелани реакции: Дисбиоза, обриви, сърбеж, псевдомембранозен колит, артралгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефпрозил или други цефалоспорици.

CEFUROXIME AXETIL – INN (АТС код: J01DC02)

●**Aksef**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Axetine**[®] (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ●**Ceroxim**[®] (Екофарм Груп АД) – таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 6, 10, 12, 14, 20 и 30 бр.). ●**Furocef**[®] (KRKA d.d.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10, 12, 14, 16 и 24 бр.). ●**Lifurox**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10 бр.). ●**Xorimax**[®] (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 8, 10, 12 и 24 бр.). ●**Zinnat**[™] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 50 ml и 250 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.); филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10 бр.). ▼ Цефалоспорин от II поколение с орална бионаличност от 37% до 52%, СПП от 33% до 50% и $t_{1/2}$ при възрастни 1 до 2 h. Екскретира се над 66% с урината в непроменен вид чрез ГФ и тубулна екскреция. Премахва диаплацентарно. Открива се в майчиното мляко. Премахва ХЕБ дори при здрави менинги. ▲ **ПМС:** *St. aureus* (без MRSA), *H. influenzae* (тип А и В), клебсиели, клостридии, *Str. pyogenes et mitis*, *E. coli*, *Pr. mirabilis et rettgeri*, салмонели, шигели, менинго- и гонококи (вкл. пеницилиназа-продуциращи), *Bordetella pertussis* и други (вж. още *Cefuroxime Sodium* по-долу).

Показания: Инфекции на ГДП; ОРЛ инфекции (отит на средното ухо, синусит, тонзилит, фарингит); инфекции на ДДП (остър и хроничен бронхит, пневмония); уроинфекции (пиелонефрит, цистит и уретрит); инфекции на кожата и меките тъкани (фурункулоза, пиодермия, импетиго); гонорея (остър, неусложнен гонококов уретрит и цервицит), лаймска болест.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При възрастни и деца над 12 г. обичайният курс на лечение варира от 5 до 10 дни. За оптимална резорбция препаратът трябва да се приема след хранене. Лечението на пневмония при деца над 12 г. и възрастни започва с 1500 mg цефуроксим/12 h (венозно или мускулно) през първите 48 до 72 h. След това се преминава на орално лечение с цефуроксим аксетил 500 mg/12 h в продължение на 7 до 10 дни. При изострен хроничен бронхит лечението започва с венозно или мускулно приложение в доза 750 mg/12 h в продължение на 2 до 3 дни, последвано от орално лечение в доза 500 mg/12 h в продължение на 5 до 10 дни. Неусложнената гонорея се лекува с 1 g цефуроксим, еднократно. (2) Оралната ДД за деца от 3 мес. до 12 г. е от 10 до 15 mg/kg при повечето инфекции, вкл. фарингит и тонзилит. ДД се разделя на 2 приема през 12 h. При *otitis media* и *импетиго* или по-тежки инфекции се препоръчва ДД 15 mg/kg/12 h. МДД е 1 g p.o.

Нежелани реакции: СЧ (дисбиоза; псевдомембранозен колит, предизвикан от *C. difficile*); хиповитаминоза В-complex и К; нефротоксичност; преходно повишаване на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза в серума; левкопения, тромбоцитопения, положителен тест на Coombs; явления на свръхчувствителност (сърбеж, кожни обриви, уртикария, *erythema multiforme*, Steven-Johnson синдром, токсична-епидермална некролиза, рядко анафилаксия). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорици, тежка БН.

CEFUROXIME SODIUM – INN (АТС код: J01DC02)

●**Axetine**[®] (Medochemie Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 750 mg и 1500 mg (оп. по 10 и 100 бр.). ●**Cefuroxime Actavis**[®] („Активис“ ЕАД) – по 750 и 1500 mg прах за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Cefuroxime Hikma**[®] (Hikma Pharmaceutica) – по 750 mg прах за инжекционен разтвор и 1500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ●**Cefuroxime-MIP**[®] (MIP Pharma GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1500 mg (оп. 10 бр.). ●**Cefuroxime Novamed**[®] (Новамед ООД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 750 и 1500 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ●**Cefuroxime Panpharma**[®] (Panpharma Laboratries) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 750 и 1500 mg (оп. 10 бр.). ●**Lifurox**[®] („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 750 и 1500 mg (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Zinacef**[™] (GSK) – прах за инжекционен разтвор във флакони 1500 mg (оп. 1 бр.). ▼ Има СПП от 33% до 50%. При възрастни с НБФ $t_{1/2}$ на препаратите при i.m. инжектиране е от 15 до 60 min, а при i.v. приложение – от 2 до 3 min. Екскретира се над 66% с урината в непроменен вид чрез ГФ и тубулна екскреция. Премахва диаплацентарно. Открива се в майчиното мляко. Премахва ХЕБ и дори при здрави менинги се открива в терапевтични концентрации. ▲ **ПМС:** Грам-отрицателни аероби – *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis et rettgeri*, *Providencia spp.*, *H. influenzae* (вкл. ампицилин-резистентни щамове), *Moraxella catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* (вкл. пеницилиназа продуциращи), *N. meningitidis*, *Salmonella spp.*; Грам-положителни аероби – *St. aureus et epidermidis* (вкл. пеницилиназа продуциращи щамове, но без MRSA), *Streptococcus pyogenes* (и други бета-хемолитични стрептококи), *Streptococcus pneumoniae*, стрептококи от група В (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus viridans*, *Bordetella pertussis*; анаероби – *Peptococcus* и *Peptostreptococcus spp.*, клостридии, бактериоиди, фузобактерии, пропионибактерии; други микроорганизми – *Borrelia burgdorferi*. Аминозидите и цефуроксим допълват и потенцират бактерицидното си действие.

Показания: Инфекции на дихателните пътища (остър и хроничен бронхит, инфектирани бронхиектазии, бактериална пневмония, белодробен абсцес и следоперативни инфекции на гръдния кош); ОРЛ инфекции; уроинфекции (остър и хроничен пиелонефрит, цистит и асимптоматична бактериурия); инфекции на меките тъкани (целулит, еризипел, перитонит и раневи инфекции); костни и ставни инфекции (остеомиелит, септичен артрит); следродови и гинекологични инфекции на тазовите органи; гонорея; сепсис, менингит; за профилактика на инфекции в коремната, тазовата, ортопедичната, сърдечната, белодробната, езофагеалната и съдовата хирургия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Препаратите, съдържащи натриева сола на цефуроксим, се прилагат мускулно или венозно. Мускулното инжектиране е болезнено, а при венозно въвеждане може да се развие флебит. (1) На възрастни *Cefuroxime* се инжектира в доза от 750 mg до 1500 mg/8 h, като при пациенти с НБФ ДД варира от 3 до 6 g. Не е необходимо намаляване на ДД при КК > 20 ml/min. При възрастни с КК от 10 до 20 ml/min се препоръчва дозировка от 750 mg два пъти дневно, а при КК < 10 ml/min подходящата дозировка е 750 mg един път дневно. При пациенти на хемодиализа се препоръчва допълнителна доза от 750 mg в края на всяка диализа. Ако се прави продължителна перитонеална диализа,

подходящата дозировка е 750 mg два пъти дневно. С *профилактична цел* Cefuroxime се инжектира венозно в доза 1500 mg при въвеждане в анестезия за *коремни, тазови и ортопедични операции*, като по преценка препаратът може да бъде инжектиран още два пъти мускулно в доза по 750 mg на 8-ия и 16-ия час след операцията. При *сърдечни, белодробни и съдови операции* обичайната доза е 1500 mg венозно при въвеждане в анестезия, продължена със 750 mg/8 h, съответно в първия и втория постоперативни дни. При *гонорея у възрастни* цефуроксим се инжектира еднократно мускулно в доза 1500 mg. (2) Парентерално на *кърмачета* над 3 мес. и малки деца цефуроксим се прилага от 30–75 до 100–150 mg/kg/24 h, разделени на 3 или 4 апликации. При новородени се дозира по 25–50 mg/kg/12 h i.m. или i.v. Cefuroxime е подходящ за *монотерапия на бактериален менингит*, причинен от чувствителни микроорганизми, при следните препоръчителни дозировки: а) бебета и деца – от 200 до 240 mg/kg/24 h венозно, приложени в три или четири разделени дози. ДД може да се намали до 100 mg/kg венозно след три дни или при клинично подобрение. б) новородени – първоначалната дозировка варира от 10 до 100 mg/kg/24h венозно. ДД може да се намали до 50 mg/kg венозно по клинични показания. (4) Високи дози цефалоспоринови антибиотици трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти, получаващи едновременно бримкови диуретици (фуросемид) и аминогликозиди, защото тези комбинации влошават бъбречната функция. Липсват доказателства за ембриопатичен или тератогенен ефект на цефуроксим. При определяне на кръвните (плазмени) нива на глюкоза при пациенти, получаващи Cefuroxime, се препоръчва използването на глюкозо-оксидазните или хексокиназните методи.

Нежелани реакции: *Местен дразнещ ефект* (мускулното инжектиране е болезнено, а при венозно въвеждане може да се развие *флебит*); СЧ (дисбиоза; псевдомембранозен колит, предизвикан от *C. difficile*); хиповитаминоза В-complex и К; нефротоксичност; преходно повишаване на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза в серума; левкопения, тромбоцитопения, положителен тест на Coombs; явления на свръхчувствителност (сърбеж, обриви, уртикария, Steven-Johnson синдром, токсична-епидермална некролиза, рядко анафилаксия). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорины, тежка БН.

J01DD Цефалоспорины от трето поколение, монпрепарти и комбинации с бета-латамазен инхибитор

☞ **Цефалоспорины от III поколение** (Cefdinir*, Cefetamet*, Cefixime*, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefsulodin*, Cefprozil, Ceftriaxone, Cefuroxime, Cefixime*, Cefixime*, Cefixime*, Cefixime*, Cefixime*) имат много добро разпределение в тъканите, като cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone и ceftizoxime* достигат адекватна терапевтична концентрация в ЦНС. Поради широкия спектър и високата си бактерицидна активност *цефалоспорины от трето поколение* са ефективни при вътреболнични инфекции, причинени от ентеробактерии, а също при сепсис (вкл. одонтогенен), дифузен гноен перитонит, уроинфекции, пневмонии, инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии (*H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*). Те имат голямо значение при лечение на менингит, предизвикан от ампицилин-резистентни *Haemophilus* щамове, при посттравматичен менингит и ентерококов менингит у новородени.

☞ *Cefoperazone* и *ceftazidime* имат висока ефективност срещу *Pseudomonas aeruginosa*. *Цефалоспорины от трето поколение* се отличават с устойчивост към бета-лактамази, продуцирани от Грам-отрицателните микроорганизми, но не са така ефективни при Грам-положителните бактерии (в това число и стафилококи). Не се предпочитат за стоматологични цели. У нас често се срещат индивиди, развили резистентност към цефалоспорины от III генерация.

CEFIXIME – INN (ATC код: J01DD08)

• **Cefixime ABR®** („Антибиотик Разград“ АД) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.) и филм-таблетки 400 mg (оп. 10 бр.). • **Cefixime Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.) и филм-таблетки 400 mg (оп. по 5, 7, 10, 14 и 20 бр.). • **Neoccef®** (MC Фарма АД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 5 и 10 бр.). • **Pancef®** (Alkaloid d.o.o. Skopje) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.) и филм-таблетки 400 mg (оп. по 5 и 10 бр.). • **Zefacet®** (Stada Arzneimittel AG) – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.) и филм-таблетки 200 (оп. по 1, 6, 10 и 20 бр.) и 400 mg (оп. по 1, 6, 10 и 20 бр.). ▼ Има 40 до 50% резорбция в СЧТ, t_{max} 2 до 6 h, СПП 50–60%, Vd 0,6 до 1,1 l/kg, $t_{1/2}$ от 3–4 до 9 h и уринна екскреция в непроменен вид 50%/24 h. ▲ ПМС: Грам-положителни микроорганизми (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и Грам-отрицателни микроорганизми (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae*).

Показания: Фарингит, тонзилит, синусит, остър или хроничен изострен бронхит, пневмония; уроинфекции; неусложнена цервикална/уретрална гонорея.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни цефиксим се предписва в ДД 400 mg в 1 прием или разделена в 2 равни приема по 200 mg/12 h. Лечебният курс продължава 7 до 14 дни. Стрептококите инфекции се лекуват най-малко в продължение на 10 дни. За лечение на неусложнена гонорея се препоръчва ЕД от 400 mg. При КК < 20 ml/min се използват два пъти по-ниски ДД. На деца над 12 г. (или на деца с т.м. над 50 kg) цефиксим се назначава в ДД за възрастни. (2) ДД цефиксим деца до 12 г. е 8 mg/kg в 1 прием или разделена на два равни приема през 12 h.

Взаимодействия: Пробенецид* забавя елиминирането на цефиксима и повишава значимо плазмените му нива. Цефиксим увеличава плазмените концентрации на карбамазепин. При комедикация с аminosиди нефротоксичният риск нараства. При едновременно приложение с антикоагуланти цефиксим удължава РТ. Приемът на цефиксим може да причини фалшиво позитивиране на резултата, получен от редуциционния тест за определяне на глюкоза в урината, а също и на нитропрусида тест за определяне на кетони в урината. Поради бактерицидния си ефект по отношение на *S. typhi*

цефиксим може да повлияе имунния отговор след противотифна ваксинация; затова се препоръчва 24-часов интервал между последния орален прием на цефалоспорина и ваксинирането.

Нежелани реакции: Рядко – смущения в СЧТ (диария, болки в корема, анорексия, метеоризъм, гадене, повръщане); кожни обриви, уртикария и сърбеж; транзитно повишаване на серумните нива на креатинина, аминотрансферазите и алкалната фосфатаза; главоболие; преходни левкопения, еозинофилия и тромбоцитопения; удължаване на РТ; генитален сърбеж, вагинит. Продължителната терапия с цефиксим може да предизвика развитие на суперинфекции спрямо нечувствителни на действието на препаратите микроорганизми, като *C. difficile*, стафилококи, ентерококи и кандиди. Цефиксим не повлиява шофирането и работата с машини. **Противопоказания:** Алергия към цефалоспоринови препарати.

CEFOPERAZONE – INN (АТС код: J01DD12)

● **Cefobid®** (Pfizer Europe MA EEIG) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g (оп. 1 бр.). ● **Cefoperazone ABR®** („Антибиотик-Разград“ АД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 5 бр.). ● **Medoccef®** (Medochemie Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 2 h, СПП 90% и денонощна уринна екскреция в непроменен вид 30%. Достига терапевтични концентрации в плеврата, асцитната течност, ликвора, жлъчката, урината, белите дробове, хрочките, тонзилите, околоносните синуси, матката. Поради *значителна жлъчна екскреция* дозировката му не се повлиява съществено от КК. ▲ **ПМС:** *N. meningitidis*, *N. gonorrhoea*, *P. aeruginosa* и *H. influenzae*, вкл. бета-лактамазопродуциращи щамове; ентеробактерии (*E. coli*, клебсиели, протеуси, *Providentia*, *Citrobacter*, *Serratia*, салмонели, шигели).

Показания: Дихателни, урогенитални, кожни и мекотъканни инфекции; перитонит, холецистит, сепсис, менингит; за *профилактика* на постоперативни инфекции след коремни, гинекологични, кардиоваскуларни и ортопедични операции.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На *възрастни* се назначава от 1 до 2 g/12 h i.m./i.v. При неусложнен *гонококов уретрит* еднократно мускулно се инжектират 500 mg цефоперазон. За *профилактика* на постоперативни инфекции препаратът се въвежда венозно 30 до 90 min преди операцията в доза 1 до 2 g, като след операцията същата ЕД се прилага още два пъти през 12 h. (2) На *деца* ДД цефоперазон венозно е 25 до 50 mg/kg/12 h.

Нежелани реакции: Повръщане, обриви, хиперпирексия, еозинофилия, неутропения, анемия; преходно повишение на серумните нива на аминотрансферазите, позитивиране на теста на Кумбс и реакцията за глюкоза в урината, дисулфирам-реакция, болка при i.m. инжектиране, флебит при i.v. въвеждане, *in vitro* несъвместимост с аминоксиди, склонност към *кръвоизливи* (поради *нарушаване на тромбоцитната функция и потискане на витамин К-продуциращата чревна флора* – *B. fragilis* и *E. coli*). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към цефалоспорино, БН, консумация на алкохол.

CEFOPERAZONE & SULBACTAM – INN (АТС код: J01DD62)

● **S-Perazone CP Medical®** („СиПи Медикал“ ЕООД) – прах 2 g за инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Съдържа по 1 g cefoperazone и sulbactam. ● **Sulperazon®** (Pfizer Europe MA EEIG) – прах 2 g за инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Съдържа по 1 g cefoperazone и sulbactam. ▲ **ПМС:** *H. influenzae*, *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Fusobacterium* spp., стафилококи (вкл. бета-лактамоустойчиви щамове на *S. aureus* и *epidermidis*), стрептококи (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. faecalis*), *Clostridium* и др.

Показания: Лекарственият продукт е ефективен като *монотерапия* на дихателни, урогенитални, ставни, костни, кожни, мекотъканни и абдоминални (вкл. холецистит, холангит) инфекции; септицемия; тазово-възпалителна болест; ендометрит, гонорея. При много тежки инфекции Sulperazon може да се включи в *комбинираната етиотропна терапия* с аминоксиди или пеницилини.

Приложение: ДД Sulperazon, изчислена по отношение съдържанието на цефоперазон, е 80 mg/kg. Тя се разделя на 2 до 4 ЕД, разредени с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Препаратът се ифузира i.v. в продължение на 15 до 60 min. При комедикация с аминоксиди е необходимо дозирането да се съобразява с КК.

НЛР и противопоказания – вж. Cefoperazone по-горе.

CEFOTAXIME – INN (АТС код: J01DD01)

● **Abricel®** („Актавис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. 10 бр.). ● **Cefotaxim Panpharma®** (Panpharma Laboratories) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Cefox®** (Trachomin Pharmaceutical Works “Polfa”) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. 1 бр.). ● **Cefotaxim-Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 500, 1000 и 2000 mg (оп. по 1, 10, 50 и 100 бр.). ▼ *Цефалоспорин от III поколение* с $t_{1/2}$ 1,5 h, СПП 20-40% и денонощна уринна екскреция в непроменен вид 40-60%. Прониква добре в телесните тъкани и течности. ▲ **ПМС:** Стрептококи (без ентерококи), *N. meningitidis*, *N. gonorrhoea*, *H. influenzae*, вкл. бета-лактамазопродуциращи щамове; ентеробактерии (*E. coli*, клебсиели, протеуси, *Providentia*, *Citrobacter*, *Serratia*, салмонели, шигели), *B. fragilis*, *Staph. aureus*.

Показания: Инфекции на ЦНС, на дихателните пътища, абдоминални, пикочно-полови инфекции, инфекции на кожата, костите, ставите, септицемия, ендокардит, Лаймска болест; периперативна профилактика.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни и деца над 12 г. се назначава мускулно, струйно венозно или венозно капково в ДД 1 г през 6 или 8 h. Преди i.m. инжектиране препаратът се разрежда с апиrogenна вода (1 г субстанция/4 ml). При тежки случаи МДД е 12 г, i.v. При ДД над 2 г се препоръчва венозно приложение на препарата. При КК под 5 ml/min се използват два пъти по-ниски дози. При гонорея се инжектира еднократно мускулно 1 г цефотаксим. **(2)** На деца под 12 г. цефотаксим се прилага мускулно или венозно в ДД от 50 до 200 mg/kg, разделена на 3 до 4 апликации mg, а на новородени от 50 до 100 mg/kg/24 h.

НЛР и противопоказания: вж. Cefoperazone.

CEFPODOXIME – INN (АТС код: J01DD13)

● **Cefpodoxime Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 6, 10, 14, 15 и 20 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 40 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Cefpodoxime ESP Pharma®** (ESP Pharma Ltd.) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 6, 10, 14, 15 и 20 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 40 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Foxero®** (Alkaloid – INT d.o.o.) – филм-таблетки 100 и 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 40 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Sefpotec®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 200 mg (оп. по 10, 14 и 20 бр.). ● **Ximebac®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 10, 12, 20 и 30 бр.) и 200 mg (оп. по 6, 10, 14 и 15 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 40 mg/5 ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ▲ **ПМС:** Грам-положителни микроорганизми: аеробни щамове – *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; анаеробни щамове – *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* Грам-отрицателни микроорганизми: *Escherichia coli*, *H. Influenzae*, *H. Parainfluenzae*, *Klebsiella spp* (*Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*. Притежава умерена активност срещу: *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни щамове), *Coagulase-negative staphylococci* (метицилин-чувствителни щамове). Резистентни щамове са: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Enterococci*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp*, *Serratia spp*. Резистентността може да бъде проблем и при: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*.

Показания: Остър среден отит, синусит, тонзилит, фарингит, остър бронхит, бактериална пневмония, бронхиолит с бактериална суперинфекция, инфекции на бъбреците и пикочните пътища, инфекции на кожата и меките тъкани, неусложнен гонококов уретрит.

Приложение: (1) На възрастни с НБФ цефподоксим се прилага орално в доза 100 до 200 mg/12 h. При болни с УБФ дозата се коригира както следва: при КК 39–10 ml/min 100 или 200 mg/24 h в 1 прием, КК под 10 ml/min – същата доза през 48 h, а при пациенти на хемодиализа – същата ЕД на всяка диализна сесия. **(2)** При кърмачета под 6 мес. и деца до 11 г. ДД цефподоксим е 8 mg/kg (1 ml/kg от приготвената суспензия), разделена на два приема. Деца с т.м. ≤ 25 kg могат да приемат 1 таблетка от 100 mg/12 h. Цефподоксим не се прилага при новородени на възраст под 15 дни.

Взаимодействия: Антиацидните средства и лекарства, инхибиращи секрецията на солна киселина намаляват бионаличността на цефподоксим.

Нежелани реакции: Често се наблюдават СЧ нарушения като тежест в областта на стомаха, гадене, повръщане, коремна болка, флатуленция, диария; дисбактериоза; липса на апетит. Нечести НЛР са реакциите на свръхчувствителност с различна степен на тежест; главоболие, парестезии, замаяност; преходни повишения на кръвната урея и/или креатинин, на АСАТ, АЛАТ, алкалната фосфатаза и/или билирубина; понижаване на хемоглобина, тромбоцитоза, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия.

CEFTAZIDIME – INN (АТС код: J01DD02)

● **Ceftazidime Hospira®** (Hospira UK Ltd) – прах съответно от 1 и 2 г за приготвяне на инжекционен или инфузионен разтвор във флакони (оп. 1, 5, 10 и 25 бр.). ● **Ceftazidime Panpharma®** (Panpharma Laboratories) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 г (оп. 10 бр.). ● **Ceftazidime-MIP®** (MIP Pharma GmbH) – прах за инжекционен разтвор по 1 и 2 г във флакони (оп. 1, 5 и 10 бр.). ● **Ceftazim®** („Активис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Fortum®** (Glaxo Group Ltd) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. 1 бр.). ● **Kefadim®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. 1 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 1,6 h, СПП 21% и уринна екскреция 84%/24 h. При менингит се открива в ликвора в терапевтични концентрации (4–20 mg/l). ▲ **ПМС:** Грам-отрицателни микроорганизми: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Providencia spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoe*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* (вкл. ампицилин-резистентни щамове), *H. parainfluenzae* (вкл. ампицилин-резистентни щамове); Грам-положителни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни щамове), *Staphylococcus epidermidis* (метицилин-чувствителни щамове), *Micrococcus spp*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pyruv B*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus spp.* (с изключение на *Streptococcus faecalis*); анаеробни щамове – *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *fusobacterium spp.* In vitro активността на цефтазидим в комбинация с аминокликозиди е взаимно допълваща се. Това е от значение при лечението на фебрилни пациенти с неутропения.

Показания: Сепсис, менингит, перитонит, инфектирано изгаряне, инфекции при имunosупресирани болни, инфекции на кожата, меките тъкани, ставите и костите, ОРЛ инфекции; инфекции, свързани с хемо- и перитонеална диализа.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На възрастни с НБФ ДД цефтазидим е от 1 до 6 г. Тя се разделя на 2–3 апликации мускулно, струйно венозно или венозно капково. При болни с УБФ антибиотикът се дозира в зависимост от стойностите на КК, но

плазмената му концентрация не трябва да превишава 40 mg/l. Получените разтвори могат да се съхраняват на тъмно в хладилник при температура от 2 до 8 °C в продължение на 24 h. При болни с УБФ антибиотикът се дозира в зависимост от стойностите на КК, но плазмената му концентрация не трябва да превишава 40 mg/l (табл. J1).

Таблица J1. Препоръчителни поддържащи дози ceftazidime при възрастни с УБФ

Серумен креатинин (μmol/l)	Препоръчвана ЕД	Интервал на дозиране
150–200	1000 mg	12 h
200–350	1000 mg	24 h
350–500	500 mg	24 h

При новородени и бебета до 2 мес. ДД цефтазидим е от 25 до 60 mg/kg. Тя се разделя на две приложения. При бебета над 2 мес. препаратът се инжектира в ДД от 30 до 100 mg/kg, разделена на 2–3 i.m. или i.v. приложения.

Взаимодействия: Съществува *in vitro* несъвместимост между цефтазидим и аminosиди.

Нежелани реакции: Флебит или тромбифлебит при венозно приложение; болка и/или възпаление след мускулно приложение; свръхчувствителност към препарата, изразяващ се в макулопапулозен или уртикариален обрив, втрисане, пруритус и много рядко ангиоедем и анафилактична реакция (bronхоспазм и/или хипотония); СЧ прояви (диария, гадене, повръщане, коремни болки и много рядко афтозен стоматит, псевдомембранозен колит, предизвикан от *Clostridium difficile*); пикочно-полова система – кандидоза, вулвовагинит; ЦНС – главоболие, световъртеж, парестезия, тремор, миоклонус, гърчове и енцефалопатия предимно при пациенти с БН, при които дозировката на препарата не е била подходяща за съответните неврологични заболявания; преходни промени в клинично-лабораторните тестове – еозинофилия, положителен тест на Coombs без хемолиза, тромбоцитоза и леко повишение на един или повече чернодробни ензими SGOT, SGPT, LDH, GGT и алкална фосфатаза, преходни повишения на уреята, азота и/или серумния креатинин, преходна левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения и лимфоцитоза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефалоспорици, тежка БН.

CEFTAZIDIME & AVIBACTAM – INN (ATC код: J01DD52)

● **Zavicefta® 2 g /0,5 g** (AstraZeneca AB) – прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Цетазидим блокира синтеза на пептидогликан и действа бактерицидно. Авибактам е небеталактамен бета-лактамазен инхибитор. Завицефта е ефективен при усложнени интраабдоминални инфекции, уроинфекции и пневмонии, предизвикани от *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*.

Показания: (1) Възрастни пациенти с усложнена интраабдоминални или уроинфекции (вкл. пиелонефрит), вътреболнични пневмонии (вкл. свързани с изкуствена белодробна вентилация). (2) Инфекции, причинени от Грам-отрицателни микроорганизми у възрастни с ограничени възможности за лечение.

Приложение: (1) Изходният разтвор се приготвя *ex tempore* с 10 ml стерилна вода за инжекции. Флаконът се разклаща до пълно разтваряне на праха. От флакона се изтегля (аспирира) цялото му съдържимо (= 12 ml). Приготвеният изходен разтвор се въвежда в инфузионен сак, съдържащ 100 ml един от следните съвместими с продукта разтвори: физиологичен разтвор, 5% декстрола, 0.45% натриев хлорид и 2.5 декстрола или лактатен рингеров разтвор. Всяка инфузия продължава 120 min. (2) При КК > 51 ml/min Завицефта се инфузира венозно в доза 2 g /0,5 g/8 h, като при усложнени интраабдоминални инфекции лечението продължава от 5 до 14 дни, при уроинфекции – от 5 до 10 дни, а при вътреболнични пневмонии (вкл. свързани с изкуствена белодробна вентилация) – от 7 до 14 дни. (3) При болни с УБФ се препоръчват следните дозировки: а) при КК от 30 до 50 ml/min – 1 g/0.25 g/8 h; б) КК от 16 до 29 ml/min – 0.75 g/0.1875 g/12 h; КК 6 до 15 ml/min – 0.75 g/0.1875 g/24 h. Инфузиите продължават също 2 h.

Нежелани реакции: Кандидоза (вкл. орална и вулвовагинална), *Clostridium difficile* колит, еозинофилия, тромбоцитоза, агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, главоболие, замаяност, диария, болки в корема, гадене, елевация на амиотрансферазите, алкалната фосфатаза и гама-глутамилтрансферазата в серума, урикария, сърбеж, токсична епидермална некролиза, синдром на Stefens-Johnson, хиперкреатининемия, хиперурикемия, пирексия, локални реакции в мястото на инфузия (тромбоза, флебит). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към авибактам, цефалоспорици или други бета-лактами.

CEFTIBUTEN – INN (ATC код: J01DD14)

● **Cedax®** (SIFI S.p.A.) – капсули 400 mg (оп. 5 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 36 mg/ml във флакони по 30 и 60 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има бърза чревна резорбция, t_{max} 2–3 h до и $t_{1/2}$ 2 h. Елиминира се с урината. ▲ ПМС: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стрептококи от група А, менинго- и гонококи, ентеробактерии (вкл. *E. coli*, салмонели, шигели, йерсинии).

Показания: Бронхит, otitis media, фарингит и тонзилит, предизвикани от *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; дихателни, СЧ и уроинфекции, неусложнена гонорея.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. с т.м. >45 kg цефтибутен се прилага орално в ДД 400 mg в 1 прием. ДД за деца под 12 г. е от 5 до 9 mg/kg (но не повече от 400 mg/24 h), разделена в 2 приема. Лечението продължава 10 дни.

Нежелани реакции: Диария, дисбиоза; главоболие; повръщане, гастралгия, шум в ушите, уртикария, оток на Квинке, псевдомембранозен колит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата.

CEFTRIAXONE – INN (ATC код: J01DD04)

● **Ceftriaxon-MIP®** (Chephasaar Chem.-pharm. Fabrik GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. 10 бр.). ● **Ceftriaxone Novamed®** (Laboratorio Reig Jofre, S.A.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1g (оп. по 1 и 100 бр.) 2 g (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Ceftriaxone Panpharma®** (Panpharma Laboratories) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g и 2 g (оп. 10 бр.). ● **Ceftriaxone RV®** (HELM AG) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1g (оп. 1 бр.). ● **Ceftriaxone Sandoz®** (Sandoz GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 1, 10, 25, 50 и 100 бр.). ● **Ceftriaxone-Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Ceftrin®** (Екофарм Груп АД) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g (оп. 1 бр.). ● **Medaxone®** (Medochemie Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 g (оп. по 1, 10, 50 и 100 бр.). ● **Tercel®** („Актавис“ ЕАД) – прах за инжекционен разтвор по 1 и 2 g в стъклени флакони с вместимост 30 ml (оп. 5 бр.). ▼ Цефтриаксон има 100% бионаличност след i.m. инжектиране и СПП 80 до 95%. При възрастни с НБФ $t_{1/2}$ 8 h, при ПНВ – 12 h и при деца до 3 г. – 6 h. Прониква добре в телесните течности и тъкани, достига терапевтични концентрации в ЦСТ при възпалени менинги. Денонощната уринна екскреция на цефтриаксона е 40 до 65%, а жлъчната – от 35 до 60%. Двата алтернативни пътя на екскреция и сравнително дългият плазмен полуживот позволяват ДД цефтриаксон да се прилага един път на ден дори при хронични заболявания на бъбреците или черния дроб. ▲ ПМС: Повлиява Грам-отрицателни бактерии с повишена устойчивост спрямо повечето бактериални бета-лактамази: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *H. influenzae* (вкл. ампицилин-резистентни щамове), *H. parainfluenzae* (вкл. ампицилин-резистентни щамове), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Borellia burgdoferi*, *Acinetobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoe*, *Neisseria meningitidis*; Грам-положителни бактерии – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* A и B, *Streptococcus viridians*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*

Показания: Инфекции на отделителната система, гениталиите (вкл. гонорея), жлъчните пътища, дихателната система, ушите, носа, гърлото, кожата, меките тъкани, ставите, костите; сепсис, менингит, перитонит, Лаймска болест, инфекции при болни с имунен дефицит, периперативна профилактика в хирургията.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Лечението започва след отрицателна скарификационна проба. За i.m. инжектиране 500 mg цефтриаксон се разтваря с 2 ml 1% лидокаин. За венозно инжектиране 500 mg субстанция се разтваря с 10 ml стерилна двойно дестилирана вода и се въвежда в продължение на 3–4 min. При необходимост от по-високи дози цефтриаксон се въвежда венозно капково, като 2 g субстанция се разтваря в 40 ml разтворител, несъдържащ калиеви йони (напр. физиологичен разтвор, 5–10% глюкоза или 5% леулоза). Инфузията продължава 10–15 min. ДД се прилага в 1 апликация. (1) На възрастни и деца над 12 г. цефтриаксон се инжектира по 1 g/24 h мускулно. Дози по-големи от 1 g се въвеждат венозно. МДД цефтриаксон за възрастни е 4 g. За лечение на гонорея у възрастни еднократно i.m. се инжектират 250 mg цефтриаксон. (2) На деца под 12 г. антибиотикът се прилага мускулно от 20 до 80 mg/kg/24 h, а на новородени – до 50 mg/kg/24 h.

Взаимодействия: Комбинираното използване на цефтриаксон с други лекарства, потискащи кръвосъсирването, увеличава риска от кървене.

Нежелани реакции: Глосит, стоматит, повръщане, диария, кожни алергични реакции, втрисане, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия, главоболие, световъртеж, повишаване плазмените нива на креатинина и трансаминазите, урогенитална микоза. **Противопоказания** Повишена чувствителност към цефалоспорици.

J01DE Цефалоспорици от четвърто поколение

☞ Активността на **цефалоспорици от четвърто поколение** (Cefepime, Cefpirome*, Cefozopran*) по отношение на Грам-отрицателните микроорганизми е равна на тази на цефалоспорици от трето поколение, но за разлика от тях те имат по-силно бактерицидно действие към Грам-положителни микроорганизми, особено тези, произвеждащи бета-лактамази.

CEFEPIME – INN (ATC код: J01DE01)

● **Alphacef®** (Medochemie Ltd) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 1, 10 и 50 бр.). ● **Bacteripime®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 1 g (оп. 1 бр.). ● **Critipime®** (Sandoz d.d.) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 1 g (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Cefepime Kabi®** (Фрезениус Каби България) – прах 1 g за инжекционен и инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1, 10 и 50 бр.). ● **Cefepime MIP®** (MIP Pharma GmbH) – прах 1 g за инжекционен и инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Maxipime®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 1 и 2 g (оп. по 1 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 2 h, СПП 16–19% и уринна екскреция в непроменен вид над 85%. Концентрацията му във възпалените тъкани достига 80% от плазмената, а в бронхиалната мукоза – 60%. ▲ ПМС: Активността му по отношение на Грам-отрицателните микроорганизми е равна на тази на цефалоспорици от трето поколение, но за разлика от тях цефепим има по-силно бактерицидно действие към Грам-положителни микроорганизми.

Показания: Пневмонии, бронхити, уроинфекции, кожни и мекотъканни инфекции.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни обикновено се предписва по 1 до 2 g/12 h в продължение на 5 до 10 дни венозно. При псевдомонасни инфекции се използват по-високи ДД. При фебрилни неутропенични пациенти цефепим се въвежда по 2 g/8 h в продължение на 7 дни. (2) На деца се инжектира венозно по 50 mg/kg/8 h, като МДД е 2 g.

Нежелани реакции: Диария (>1% от случаите), повръщане, псевдомембранозен колит, кандидоза, гърчове (при високи дози и бъбречна дисфункция), главоболие, повишена раздразнителност, обриви, уртикария, сърбеж, синдром на Stevens-Johnson, серумна болест, еозинофилия, хемолитична анемия, положителен тест на Coombs, тромбоцитопения, флебит, артралгия, нефротоксичност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, тежка БН.

CEFTPIROME* – INN (АТС код: J01DE02) – кристален прах по 1 и 2 g във флакони. Притежава широк бактерициден спектър, включващ този на цефалоспоринови от трето поколение, но в сравнение с тях има *повишена активност по отношение на Грам-положителни микроорганизми, продуциращи бета-лактамази*.

Показания: Сепсис, инфекции на кожата, меките тъкани, дихателната и отделителната система, вкл. при болни с неутропения и отслабен имунитет.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Въвежда се венозно – *струйно или капково* в доза от 1 до 2 g/12 h. МДД е 4 g. При намалена бъбречна функция дозировката се съобразява с КК.

Нежелани реакции: Левкопения, неутропения, кожни обриви, сърбеж, треска, болка в мястото на инжектиране и флебит; рядко – повръщане, диария, преходно повишение плазмените нива на аминотрансферазите, уреята и креатинина. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, тежка БН.

J01DF Монобактами

AZTREONAM – INN (АТС код: J01DF01)

● **Azactam*** (Bristol-Myers Squibb Kft.) – прах 1 g за инжекционен разтвор в флакон (оп. 1 бр.). ▼ След i.m. инжектиране на азтреонам се получават плазмени концентрации, сравними с тези след i.v. въвеждане. При възпалени менинги неговата ликворна концентрация достига от 8 до 40% в сравнение с плазмените му нива. При нормални менинги концентрациите в ЦСТ са много ниски (< 1%). Неговият $t_{1/2}$ е 2 h, а СПП 56%. От 60% до 70% от приложената доза азтреонам се ескретира непроменен с урината. ▲ Инхибира изграждането на бактериална стена. Действа бактерицидно върху *Грам-отрицателни аеробни*: менингококи, гонококи, *H. influenzae* (вкл. бета-лактамазопродуциращите щамове), псевдомонаси. Срещу повечето видове от *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providentia*, *Citrobacter*, *Serratia*, салмонели, шигели) има сравнима по сила активност с тази на цефалоспоринови от III поколение.

Показания: Уроинфекции, простатит, асимптоматична бактериурия, гонорея (вкл., причинена от гонококи, продуциращи бета-лактамаза), ендометрит, тазов целулит, менингит (причинен от *H. Influenzae* и *N. meningitidis*), перитонит, сепсис, пневмония, плеврален емпием, инфекции на кожата и меките тъкани (вкл. инфектирани рани и изгаряне), ставни инфекции, постоперативни инфекциозни усложнения.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2

Приложение: (1) При уроинфекции на възрастни се назначава мускулно или венозно в доза от 500 до 1000 mg през интервали от 8 до 12 h. При умерено тежки системни инфекции той се инжектира мускулно в доза 2 g или i.v. 1 g през 8–12 h. При тежки или животозастрашаващи системни инфекции (особено, причинени от *Ps. aeruginosa*) азтреонам се въвежда i.v. (струйно или инфузионно) през 6 до 8 h. МДД за възрастни е 8 g i.v. (2) На деца над 30 дни азтреонам се инжектира мускулно или венозно в ДД от 90 до 120 mg/kg, разделена на 3 или 4 равни дози, приложени съответно през 8 или 6 h. При животозастрашаваща системна инфекция, причинена от *P. aeruginosa*, той се прилага по 50 mg/kg/8 h или 50 mg/kg/6 h. Азтреонам се прилага на пациенти с доказани Грам-отрицателни аеробни инфекции, ако при тях бета-лактамните антибиотици са противопоказани. Ако са изолирани или се подозират и Грам-отрицателни микробни причинители или анаероби, азтреонам трябва да се комбинира с подходящи АБС. Пригответе за i.v. инфузия разтвори на азтреонам са годни за употреба в продължение на 48 h, ако се съхраняват при стайна температура (под 25 °C) и 7 дни при съхраняване в хладилник. Лечението започва след отрицателна скарификационна проба.

Нежелани реакции: С честота от 1% до 10% от случаите – кожни обриви, диария, гадене, повръщане, тромбофлебит, болка в областта на инжектиране; под 1% – хипотензия; гърчове, объркване, главоболие, световъртеж, безсъние, замаяност, фебрилитет; напрежение в гръдните жлези; псевдомембранозен колит, афтозен стоматит, нарушения във вкусовите усещания, лош дъх, скован език; вагинит; хепатит, жълтеница, повишаване на плазмените нива на чернодробните ензими; тромбоцитопения, еозинофилия, левкопения, неутропения; миалгия, мускулна слабост; диплопия; кихане; анафилактичен шок. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към азтреонам.

J01DH Карбапеними

DORIPENEM – INN (АТС код: J01DH04)

● **Doribax*** (Janssen-Cilag International NV) – прах 500 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони (оп. 10 бр.). ▼ Има СПП 8,1%; Vd е 16,8 L, както е приблизително обемът на екстрацелуларната течност; прониква добре в маточна тъкан, ретроперитонеална течност, простата, жлъчен мехур и урина; $t_{1/2}$ е 1 h. Отделя се непроменен предимно чрез бъбреците; необходимо е коригиране на дозата при умерена и тежка БН. ▲ ПМС: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* (чувствителни към метицилин), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*; Грам-отрицателни аероби: *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *H. influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*; анаероби: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Показания: Лечение у възрастни на нозокомиална пневмония (вкл. вентилатор-индуцирана); усложнени интраабдоминални инфекции; усложнени уроинфекции.

Приложение: Въвежда се венозно инфузионно в продължение на 60 min в доза 500 mg/8 h в продължение на 5, максимално до 14 дни. МДД е 4 g. При пациенти с КК<30 ml/min се прилага по 250 mg/12 h.

Взаимодействия: Наблюдава се синергизъм с амикацин и левофлоксацин за *Pseudomonas aeruginosa* и за Грам-положителни бактерии с даптомицин, линезолид, левофлоксацин и ванкомицин.

Нежелани реакции: Кожни обриви, сърбеж, орална кандидоза, вулвомикотична инфекция, флебит; повръщане, преходно повишение на плазмените нива на аминокотрансферазите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите. Кърмене.

ERTAPENEM – INN (ATC код: J01DH03)

● **Invanz®** (Merk Sharp and Dohme Ltd.) – прах 1 g за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). Съдържа ертапенем под форма на натриева сол (137 mg/g натрий). ▼ След i.v. инфузия на ертапенем не се наблюдава кумулация дори при неговото многократно приложение. СПП е 95%, а $t_{1/2}$ е 4 h. Ертапенем претърпява метаболитизъм в черния дроб, като 80% от приложената доза се отделя с урината (38% в непроменен вид и 37% като метаболит); 10% се откриват във фекалиите. Ертапенем представлява *метилимипенем*. Той инхибира синтеза на бактериалната стена. Притежава бактерицидният спектър на бензилпеницилина по отношение на Грам-положителните микроорганизми, на аминозидите и цефалоспориновите от III поколение – по отношение на Грам-отрицателните микроорганизми, и на клиндамицина и метронидазола – спрямо анаеробите. MRSA, *Enterococcus faecalis* et *faecium*, *Acinetobacter* spp. и *Ps. aeruginosa* са нечувствителни към ертапенем.

Показания: Интраабдоминални инфекции, придобита в обществото пневмония, остри гинекологични инфекции у възрастни пациенти. Обичайната продължителност на лечението с ертапенем е 3–14 дни.

Вероятна рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Съдържанието на един флакон ертапенем се разтваря с 10 ml стерилна вода за инжекции или физиологичен разтвор, след което незабавно се разрежда с 50 ml физиологичен разтвор, и се инфузира за 30 min. На възрастни ертапенем се прилага по 1 g 1 път дневно чрез i.v. инфузия.

Взаимодействия: Карбапенемите подобно на монобактамите могат да понижат плазмените концентрации на валпроева киселина. Ертапенем не трябва да се разтваря с разтворители, съдържащи глюкоза. При болни с УЧФ и възраст над 65 г. и липса на БН не се налага промяна на ДД ертапенем. Не е установена безопасността и ефективността на ертапенем при лица под 18 г. Лечението започва след отрицателна скарификационна проба.

Нежелани реакции: Диария (в 4,8% от случаите), тромбофлебит (4,5%), повдигане (2,8%), обриви; рядко – неутропения, световъртеж, седация, сънливост, обрканост, гърчове, тремор, запек, псевдомембранозен колит, мускулни крампи, повишение на плазмените нива на АСАТ, АЛАТ и алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към карбапенеми.

IMIPENEM & CILASTATIN (ATC код: J01DH51)

● **Cilapenem® 500 mg/500 mg** ("Чайкафарма" АД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони (оп. 10 бр.). ● **Citanem® 250 mg/250 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 250 mg имипенем и 250 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 10 бр.). ● **Cilastem® 250 mg/250 mg** (Тева Фармасютикс Бългрия ЕООД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 250 mg имипенем и 250 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 1, 5, 10 и 12 бр.). ● **Cilastem® 500 mg/500 mg** (Тева Фармасютикс Бългрия ЕООД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 1, 5, 10 и 12 бр.). ● **Imecitin® 250 mg/250 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 250 mg имипенем и 250 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Imecitin® 500 mg/500 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Imipenem/Cilastatin AvantX® 250 mg/250 mg** (Авантекс ООД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 250 mg имипенем и 250 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. 10 бр.). ● **Imipenem/Cilastatin AvantX® 500 mg/500 mg** (Авантекс ООД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. 10 бр.). ● **Imipenem/Cilastatin Hospira® 500 mg/500 mg** (Hospira UK Ltd.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. 5 бр.) и във флакони с вместимост 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Imipenem Cilastatin Panpharma® 250 mg/250 mg** (Panpharma Laboratories) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържащ по 250 mg имипенем и 250 mg циластатин във флакони (оп. 10 бр.). ● **Imipenem Cilastatin Panpharma® 500 mg/500 mg** (Panpharma Laboratories) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони (оп. 10 бр.). ● **Tienam® 500 mg/500 mg** ("Мерк Шарп и Доум България" ЕООД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор, съдържаща по 500 mg имипенем и 500 mg циластатин във флакони с вместимост 20 ml (оп. по 5 и 25 бр.). ▼ Тиенам съдържа *Imipenem* и *Cilastatin* в отношение 1:1. Имипенем е карбапенем със СПП 25%. Циластатин е инхибитор на дехидропептидаза-I, който предпазва имипенем от разграждане в бъбреците. Така уринната екскреция на антибиотика достига 70%. Имипенем се залавя за пеницилин свързващия пептид-2 и предизвиква бактериолиза. Проявява висока активност срещу *S. faecalis* и *S. aureus*, без да се наблюдава кръстосана резистентност с пеницилините. Спектърът му покрива Грам-отрицателните анаероби, подобно на аминозидите. Еднакво активен е в сравнение с цефтазидима и е по-активен от цефоперазона по отношение на *P. aeruginosa*.

Показания: Много тежки коремни, дихателни, гинекологични, костно-ставни, кожни, мекотканни и уроинфекции; септицемия, ендокардит. Тиенам не се прилага за лечение на менингит.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На възрастни и деца над 40 kg се прилага венозно капково от 500 mg/8h до 1000 mg/12 h. МДД тиенам за възрастни е 4 g, по 1000 mg/6 h. При деца се назначава по 25 mg/kg/6 h. Дозите < 500 mg трябва да се прилага в i.v. инфузия в продължение на 20–30 min; > 500 mg – за около 40 до 60 min.

Нежелани реакции с честота около 7% от случаите: обриви, повръщане, диария, дисбиоза (кандидоза и др.), локален дразнещ ефект, флебит, тромбоцитопения, повишаване плазмените нива на трансаминазите и алкалната фосфатаза, гърчове (от високи дози). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препарата и други карбапеними.

MEROPEM – INN (ATC код: J01DH02)

● **Menoinfex®** (Sandoz d.d.) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. по 1 и 10 бр.).
● **Meropenem®** (AstraZeneca UK Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 500 и 1000 mg (оп. 10 бр.).
● **Meropenem AvantX®** (Panpharma Laboratories) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 500 mg и 1g (оп. по 1 и 10 бр.).
● **Meropenem Hospira®** (Hospira UK Ltd.) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 500 mg и 1 g (оп. по 1 и 10 бр.).
● **Meropenem Kabi** (Фрезениус Каби България) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 500 mg и 1g (оп. по 1 и 10 бр.).
● **Meropenem Panpharma®** (Panpharma Laboratories) – прах за по 500 mg и 1 g инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 20 ml (оп. по 1 и 10 бр.).
● **Meropenem Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 500 mg и 1g (оп. по 1 и 10 бр.).
● **TevaPenem®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен/инфузионен разтвор във флакони по 1000 mg (оп. по 1 и 10 бр.).
Меропенем е карбапенем с бета-лактамна активност. В сравнение с имипенема той е по-устойчив на действието на ензима дехидропептидаза I. Нарушава изграждането на бактериалната стена и действа бактерицидно. Съчетава бактерицидния спектър на бензилпеницилина към Грам-положителните микроорганизми, на аминоксидите и цефалоспориновите от III поколение към Грам-отрицателните микроорганизми, а също на клиндамицина и метронидазола към анаеробите.

Показания: Инфекции, причинени от цефалоспорин-резистентни щамове или полирезистентни щамове ентеробактерии; смесени Грам-положителни и Грам-отрицателни инфекции на коремната кухина, меките тъкани, костите (напр. остеомиелит); монотерапия при болни от ЗД и фебрилни неутропенични болни; тежки уроинфекции; бактериален менингит при деца и възрастни.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Меропенем се въвежда венозно – струйно за 5 min или под форма на инфузия с продължителност 20–30 min. За струйно венозно инжектиране препаратът се разтваря в стерилна вода за инжекции (250 mg субстанция/5 ml). Получава се инжекционен разтвор с концентрация 50 mg/ml. За венозна инфузия ЕД меропенем се разрежда с 50 до 200 ml разтворител; подходящи са: физиологичен разтвор; 5% или 10% глюкоза; 5% глюкоза/0,9% натриев хлорид; 5% глюкоза/0,225% натриев хлорид; 5% глюкоза/0,15% калиев хлорид; 2,5% или 10% манитол; 5% глюкоза/0,02% натриев бикарбонат). Разтворите трябва да се съхраняват при температура под 30 °C, като не трябва да се замразяват. Тяхната стабилност в зависимост от използвания разтворител и температурата на съхранение варира от 2 до 24 h. (1) При лечение на пневмония, гинекологични (напр. ендометрит), кожни, мекотъканни или уроинфекции на възрастни и деца с т.м. над 50 kg меропенем се прилага в доза 500 mg/8 h. (2) При лечение на вътреболнична пневмония, перитонит, инфекции на пациенти с неутропения и септицемия се използват два пъти по-високи дози – 1000 mg/8 h. (3) При кистозна белодробна фиброза или менингит препоръчаните дози са 2000 mg/8 h. (4) При КК от 26 до 50 ml/min препоръчаните по-горе ЕД се прилагат през 12 h. При КК от 10 до 25 ml/min се използват два пъти по-ниски ЕД в сравнение с пациенти с НБФ, като интервалът на приложение е 12 h. При КК под 10 ml/min се използват два пъти по-ниски ЕД в сравнение с пациентите с НБФ при интервал на приложение 24 h. (5) При пациенти с ЧН и ПНВ с КК над 50 ml/min не е необходимо коригиране на ДД меропенем. (6) При кърмачета и деца от 4 до мес. до 12 г. препоръчаната ЕД меропенем е от 10 до 20 mg/kg/8 h. При деца с т.м. над 50 kg се прилага дозировката при възрастни. (7) При деца на възраст от 4 до 18 г. с кистозна белодробна фиброза са използвани по-високи ЕД (25 до 40 mg/kg/8 h) за лечение на остри обостряния на хроничните възпаления на ДДП, като не винаги е постигнат етиотропен ефект. При менингит също са използвани по-високи дозировки – по 40 mg/kg/8 h (максималната доза е 1 g/8 h). (8) Ако е доказана или се предполага инфекция на ДДП, причинена от *P. aeruginosa*, трябва да се извършват регулярни проби на чувствителността на този Грам-негативен бактерия. Резистентни на меропенем са *Hanthonomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* и понякога MRSA. Меропенемът се отстранява чрез хемодиализа.

Нежелани реакции: Болки в корема, гадене, повръщане, диария; транзитorno повишаване на плазмените нива на билирубина, трансаминазите, алкалната фосфатаза, лактатдехидрогеназата; обратима тромбоцитопения, еозинофилия, неутропения, положителен тест на Coombs; кожни обриви, уртикария; главоболие, парестезии; орална и/или вагинална кандидоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към меропенем или други карбапеними.

J01DI Други цефалоспоринови пенеми

CEFTAROLINE FOSAMIL – INN (ATC код: J01DI02)

● **Zinforo®** (AstraZeneca AB) – прах 600 mg за концентрат а инфузионен разтвор в стъклени флакони с обем 20 ml (оп. 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ceftaroline е цефалоспорин от пето поколение. Той инхибира синтеза на бактериална стена. Действа бактерицидно по отношение на MRSA, нечувствителен към пеницилини *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. Morganii* и др.

Показания: Усложнени кожни и мекотъканни инфекции, придобита в обществото пневмония.

Приложение: Изходният разтвор (концентрат) се получава като 600 mg ceftalorine се разтварят с 20 ml вода за инжекции. Преди да бъде прехвърлен в инфузионния сак или бутилка концентрираният разтвор трябва да се разклати. После той се разрежда с физиологичен разтвор, 5% глюкоза или лактат-рингеров разтвор до обем 100 или 250 ml. Приготвеният за i.v. инфузия разтвор е годен 6 h. При *възрастни пациенти с НБФ* ceftalorine се инфузира венозно в продължение на 60 min в доза 600 mg/12 h. При усложнени кожни и мекотъканни инфекции терапията продължава от 5 до 14 дни, а при придобита в обществото пневмония от 5 до 7 дни. При КК от 30 до 49 ml/min ceftalorine се инфузира в доза 400 mg/12 h, а при При КК от 15 до 29 ml/min се инфузира в доза 200 mg/12 h.

Нежелани реакции: Анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, обриви, уртикария, сърбеж, главоболие, замаяност, флебит, диария, гадене, повръщане, коремна болка, трансаминазна елевация, хиперкреатининемия, фебрилитет, позитивиране на директния тест на Coombs. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ceftalorine или други цефалоспорици.

CEFTOLOZANE & TAZOBACTAM (ATC код: J01DI54)

● **Zerbaxa®** (MSD Ltd) – прах за приготвяне на концентрат а венона инфузия в стъклени флакони (оп. 10 бр.). Всеки флакон с обем 20 ml съдържа: ceftolozane – 1000 mg и тазобактам – 500 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ceftolozane е цефалоспорин от *пето поколение*. Тазобактам е бета-лактамазен инхибитор, предотвратяващ хидролизата на антибиотика от продуциращи бета-лактамази бактерии (клебсиели, ентробактерии и др.).

Показания: За леченеи на възрастни пациенти с остър пиелонефрит, усложнена интраабдоминална или уроинфекция.

Приложение: Изходният (концентриран) разтвор се получава като парча във флакона се разтвори с 10 ml вода за инжекция или физиологичен разтвор. След това той се разрежда до 100 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Дозирането на продукта при болни с КК > 50 ml/min е дадено на табл. J2.

Таблица J2. Дозиране Zerbaxa при КК > 50 ml/min

Тип инфекция	Доза	Дозов интервал	Инфузионно време	Продължителност
Усложнена интра-абдоминална инфекция	1 g ceftolozane/ 0.5 g tazobactam	8 h	60 min	От 4 до 14 дни
Усложнена уроинфекция Остър пиелонефрит	1 g ceftolozane/ 0.5 g tazobactam	8 h	60 min	7 дни

При КК от 30 до 50 ml/min Zerbaxa се инфузира i.v. в доза 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam през интервали от 8 h, а при КК от 15 до 29 ml/min се инфузира i.v. в доза 250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam през интервали от 8 h.

Нежелани реакции: Тромбоцитоза, анемия, хипокалиемия, безсъние, възбуда, главоболие, замаяност, гадене, нолка в корема, обрив, хиперпирексия, аминотрансферазна елевация, кандидозен вулвовагинит, Clostridium difficile колит, предсърдно мъждене, флебит, позитивен тест на Coombs (за определяне на Rhesus антитела при бременни). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките или към друг бета-лактамен антибиотик.

J01E Сулфонамиди

☞ Сулфонамидите са синтетични широкоспектърни противомикробни химиотерапевтици, производни на сулфаниламида. Те могат да се разглеждат като структурни аналози на ПАБК. Поради близка структура с ПАБК те конкурират с нея за активния център на дихидроптероатсинтезата и потискат синтеза на дихидрофолиева киселина в редица микроорганизми. В резултат те потискат образуването на тетрахидрофолиева (фолинова) киселина, която е необходима за синтез на пуринови и пиримидинови бази, респ. нуклеинови киселини. Спират размножаването на микроорганизмите (бактериостатичен ефект). Дори във високи дози сулфонамидите действат бактериостатично. Ефектът им се проявява след известно “латентно време”, зависещо от усвояване на запаса от ПАБК. Чрез конкурентен антагонизъм с ПАБК сулфонамидите потискат синтеза на дихидрофолиева киселина в микробните видове, които имат способността сами да я произвеждат.

- | |
|--|
| (1) Сулфонамиди за локално приложение: Silver Sulfathiazole, Sulfathiazole
(2) Сулфонамиди с незначителна чревна резорбция (ентероантисептици): Sulfaguanidine*
(3) Сулфонамиди с интермедиерно действие: Sulfamethoxazole, Sulfadiazine*
(4) Комбинирани с триметоприм сулфонамиди: Co-Trimoxazole
(5) Сулфонамиди с антиулцерозна активност: Sulfasalazine |
|--|

J01EE Сулфонамиди и триметоприм

SULFAMETHOXAZOLE & TRIMETHOPRIM – INN (ATC код: J01EE01)

● **Biseptol®** (Medana Pharma SA) – перорална суспензия 80 ml, съдържаща в 5 ml сулфаметоксазол 200 mg и триметоприм 40 mg, в тъмен стъклен флакон (оп. 1 бр. с мерителна чашка). ● **Biseptol®** (Warsaw Pharmaceutical Works “Polfa” S.A.) – инжекционен разтвор 5 ml, съдържащ 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм в ампули (оп. 10 бр.). ● **Biseptol® 120** (Pharmaceutical Works “Polfa” in Pabianice Joint-Stock Co.) – таблетки, съдържащ 100 mg сулфаметоксазол

и 20 mg триметоприм (оп. 20 бр.). ● **Biseptol® 480** (Pharmaceutical Works "Polfa" in Pabianice Joint-Stock Co.) – таблетки, съдържащи 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм (оп. 20 бр.). ● **Biseptol® 480** (Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.) – концентрат за инфузионен разтвор 5 ml, съдържащи 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм в ампули (оп. 10 бр.). ● **Co-Trimoxazole (BAN)**. ● **Sumetrolim®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 480 mg (оп. 20 бр.); сироп с концентрация 150 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Trimezol®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 480 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ *Ко-тримоксазол* съдържа сулфаметоксазол (сулфонамид) и *триметоприм* в отношение 5:1. Двете му съставки имат много близки фармакокинетични параметри – висока чревна резорбция, $t_{1/2}$ около 10,5 h, много добро тъкнно и вътреклетъчно разпределение. Триметоприм прониква дори дори в мозъчен абсцес. Ко-тримоксазол има бактерицидно широкоспектърно действие. Механизмът на бактерицидния му ефект се обяснява с това, че двете съставки на комбинираните препарати действат на различни, но последователни нива върху един и същ метаболитен път – сулфаметоксазол потиска дихидроптероатсинтезата (респ. синтеза на дихидрофолиева киселина), а триметоприм потиска дихидрофолатредуктазата (респ. синтеза на тетрахидрофолиева киселина). Инхибиращата активност на триметоприм върху дихидрофолатредуктазата се дължи на неговото структурно сходство с птеридиновата част от молекулата на фолиевата киселина. Той е около 50 000 пъти по-ефективен инхибитор на бактериалната дихидрофолатредуктаза в сравнение с тази у човека. Ко-тримоксазол повлиява *Грам-положителни микроорганизми* (стафилококи, вкл. произвеждащи пеницилиназа; стрептококи, вкл. *S. pneumoniae*; *C. diphtheriae*; нокардии); *Грам-отрицателни микроорганизми* (менинго- и гонококи; *E. coli*, вкл. ентеротоксигенни щамове; шигели, салмонели, протеуси, ентеробактерии, клебсиели, йерсинии, *V. cholerae*, *H. influenzae*; бактериоиди, вкл. *B. fragilis*); *Pneumocystis carinii*, хламидии.

Показания: Пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит; гонорея, *granuloma inguinale*; изострен хроничен бронхит, пневмония, пневмоцистоза; холера (в комбинация с рехидратираща терапия), коремен тиф и паратиф; дерматоинфекции, *otitis media*, нокардиоза, бруцелоза, хирургични инфекции.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При КК >30 ml/min се прилага стандартната дозировка, при КК от 15 до 30 ml/min ДД се намалява с 50%. На възрастни и деца над 12 г. с НБФ ко-тримоксазол се назначава орално по 960 mg/12 h. Лечението продължава 7 до 10 дни. За лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* при възрастни, ко-тримоксазол се прилага в продължение на 2 до 3 седмици във висока ДД – 100 mg/kg сулфаметоксазол и 20 mg/kg триметоприм. ДД се разделя на две апликации, като през първата седмица се препоръчват венозни инфузии с препарата, а след това се преминава на орална терапия. За лечение на *неусложнена гонорея* на възрастни ко-тримоксазол се предписва по 4 таблетки от 480 mg (= 1920 mg)/12 h в продължение на 48 h. При *granuloma inguinale* той се приема по 960 mg/12 h в продължение на 14 дни. При *тежки инфекции* препаратът *Biseptol* се инфузира *венозно капково* в продължение на 60 или 90 min. На възрастни и деца над 12 г. той се инфузира по 960 mg/12 h, разреден до 250 ml с 5% глюкоза, физиологичен или рингеров разтвор. Полученият инфузионен разтвор има годност 7 h. Помътнените разтвори са негодни. Орално на деца от 6 до 12 г. ко-тримоксазол се дозира по 30 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени в два приема. При тежки инфекции във всички възрастови групи ДД може да се увеличи с 50%. Лечението продължава най-често от 7 до 10 дни. При *тежки инфекции* препаратът *Biseptol* се инфузира *венозно капково* в доза 3 mg/kg/12 h триметоприм и 15 mg/kg/12 h.

Взаимодействия: Уринната екскреция на сулфонамиди се увеличава при алкализирание на урината поради намаляване на тяхната тубулна реабсорбция. Ефектите на антиагента и оралните антикоагуланти се засилват поради изместването им от серумните протеини от сулфонамидната съставка на ко-тримоксазола.

Предупреждения и предпазни мерки: При продължителна терапия съществува риск от развитие на *мегалобластна анемия*, изискваща лечение с *фолиева киселина*. Нейното прилагане не отслабва противомикробната активност на ко-тримоксазол.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, алергични прояви (кожен обрив, оток на Квинке), левкопения, неутропения, тромбоцитопения; рядко – диария, глосит, агранулоцитоза, мегалобластна анемия, псевдомембранозен колит, синдром на Стивънс–Джонсон, синдром на Лайел, *дисулфирам-реакция*. При i.v. въвеждане на ко-тримоксазол са наблюдавани фелебит в мястото на приложение и в единични случаи – белодробни инфилтрати. **Противопоказания:** Увреждания на черния дроб, бъбреците (КК <15 ml/min) или кръвотворенето, дефицит на Г6ФД, бременност (особено в дните около очаквания термин), кърмене; новородени, свръхчувствителност към съставките на продукта.

J01F Макролиди, линкозамиди и стрептограмини

J01FA Макролиди и кетолиди

☞ Макролидите *потискат протеиновия синтез в микроорганизмите по време на фазата на елонгация на полипептидната верига*, свързвайки се с рибозомната 50S субединица. Имат бързо проявяващ се бактериостатичен ефект. Линкозамидите и хлорамфениколът се конкурират с макролидите за свързващите рибозомни субединици и проявяват съответно функционален антагонизъм и кръстосана резистентност.

AZITHROMYCIN – INN (ATC код: J01FA10)

● **Azatriil®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 4 и 6 бр.), 500 mg (оп. по 2 и 3 бр.); капсули 250 mg (оп. по 6 и 8 бр.); прах за приготвяне на суспензии с концентрация 100 mg/5 ml и 200 mg/5 ml във флакони от 20 ml. ● **Azax®** (Нобел Фарма ООД) – филм-таблетки 500 mg (оп. 3 бр.). ● **Azibiot®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по

250 mg (оп. по 4 и 6 бр.) и 500 mg (оп. 3 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 20 mg/ml в бутилки по 20 ml (оп. 1 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 40 mg/ml в бутилки по 15, 22.5, 30 и 37.5 ml (оп. по 1 бр.). ● **Azimed®** (Алапис България ЕООД) – филм-таблетки 250 mg (оп. 6 бр.), 500 mg (оп. 3 бр.) и 600 mg (оп. по 2 и 8 бр.); прах за приготвяне на перорални суспензии с концентрация 200 mg/5 ml в бутилки от 15, 22.5, 30 и 37.5 ml. ● **Azithromycin Chemax Pharma** (Химакс Фарма ЕООД) – прах за приготвяне на суспензии с концентрация 100 mg/5ml и 200 mg/5 ml във флакони с вместимост 20 ml. ● **AzithroFort** (Антибиотик – Разград АД) – капсули 500 mg (оп. по 3 и 6 бр.). ● **Azithrox®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 250 mg (оп. по 3 и 6 бр.) и 500 mg (оп. 3 бр.); прах за приготвяне на суспензии с концентрация 200 mg/5 ml във флакони от 15 и 30 ml. ● **Binozyt®** (Sandoz d.d.) – прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml в бутилка от 20 ml (оп. 1 бр., плюс градуирана през 0,25 ml дозираща спринцовка). ● **Binozyt®** (Sandoz d.d.) – прах за приготвяне на перорални супезнзии с концентрация 200 mg/5 ml в бутилки с вместимост съответно по 15, 20, 22.5, 30 и 37.5 ml (оп. 1 бр., плюс градуирана през 0,25 ml дозираща спринцовка). ● **Sumamed®** (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 2 и 3 бр.); капсули 250 mg (оп. 6 бр.). ● **Sumamed®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах 500 mg за инжекционен разтвор във флакони (оп. 5 бр.). ● **Sumamed®** (Pliva Ljubljana d.o.o.) – филм-таблетки 125 mg (оп. 6 бр.); прах 500 mg за инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ● **Sumamed Forte Syrup®** (Екофарм Груп АД) – гранули за приготвяне на перорални суспензии с концентрация 200 mg/5 ml по 15, 30 и 37.5 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Sumamed Syrup®** (Екофарм Груп АД) – прах за приготвяне на перорална суспензия 100 mg/5 ml в бутилка по 20 ml (оп. 1 бр.). За приготвяне на сиропа е нужно да се добавят 12 ml вода в бутилката. ● **Zmax®** (Pfizer Europe MA EEIG) – гранули 2 g/60 ml за перорална суспензия с удължено освобождаване във флакони (оп. 1 бр.). ▼ Азитромицин е макролид с орална бионаличност 37% и $t_{1/2}$ 40–68 h. Той се отличава с високи тъканни концентрации (1–9 mcg/ml) и много добро субклетъчно разпределение, което се дължи на неговото поглъщане от фагоцитите. Концентрацията му в инфектираните тъкани е по-висока в сравнение с неинфектираните. Терапевтичните тъканни концентрации на този лекарствен продукт се задържат в продължение на 5–7 дни след приемането на последната доза, което позволява ДД да се назначава в 1 орален прием и да се скъси срокът на лечение. Азитромицин се екскретира в непроменен вид предимно с жлъчката и по-малко с урината. За разлика от другите макролиди той не е ензимен инхибитор. ▲ Азитромицин се свързва с 50S рибозомната субединица и потиска протеиновия синтез. Той действа бактериостатично върху Грам-положителни аеробни коки и бактерии (*S. pneumoniae*, *ruodogenes et agalactiae*; стрептококи от групите C, F, G и S; *S. aureus*; Грам-положителни бактерии, резистентни на еритромицин); Грам-отрицателни аеробни бактерии и коки (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*; *M. catarrhalis*; *B. pertussis*, *B. parapertussis*; *L. pneumophila*; *Campylobacter*; *N. gonorrhoeae*; *H. pylori*, *G. vaginalis*); анаеробни микроорганизми (*C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.), *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *T. pallidum*, *B. burgdorferi*, *T. gondii*). По отношение на Грам-положителните микроорганизми азитромицин е по-слабо активен от еритромицин*, но спрямо Грам-отрицателните (вкл. *H. Influenzae*, *N. gonorrhoeae* и *Chlamydiae*) той е значително по-активен.

Показания. Инфекции на средното ухо, носа, синусите, гърлото, горните и ДДП, вкл. нозокомиална алвеоларна и интерстициална пневмония; кожноекотъканни инфекции (еризипел, импетиго, вторична пиодермия); жлъчни инфекции; гонореен и негонореен уретрит, борелиоза (лаймска болест), причинени от *Chlamydia trachomatis* неусложнени генитални инфекции. Азитромицин е алтернативен антибиотик за лечение на остри денто-алвеоларни инфекции, произхождащи от пулпата; язвен гингивит; периодонтален абсцес; периодонтит; перикоронарит; периимпантит, причинени от аеробни Грам-положителни коки и чувствителни анаероби и като алтернативен препарат за профилактика на бактериален ендокардит преди стоматологична хирургична интервенция.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) ДД азитромицин на възрастни се предписва в един прием 1 h преди или 2 h след хранене. Обикновено лечението продължава 5 дни, като в повечето случаи при възрастни азитромицин се назначава 500 mg първия ден и по 250 до 500 mg/24 h от 2-ия до 5-ия ден. При генитални и уроинфекции се използват по-високи дози – 1 g/24 h. Суспензията, приготвена от препарата Zmax (2 g/60 ml) се прилага еднократно при възрастни за лечение на остри бактериални екзацербации на хронични бронхити, синусити и фарингити. (2) Азитромицин се инфузира венозно за около 60 min на възрастни за лечение на пневмония, придобита в обществото и тазово-възпалителна болест. Започва се с доза 500 mg един път на ден най-малко в два последователни дни. След това се преминава на орална терапия със същата ДД, като при пневмония лечебният курс продължава 7 до 10 дни. При тазово-възпалителна болест (вкл. ендометрит и салпингит) азитромицин се инфузира първият ден в доза 500 mg, след което от втория до седмия ден се продължава с орална терапия в ДД 250 mg в 1 прием. Инфузионният разтвор се приготвя по указанията на производителя. (3) При стоматологични инфекции първия ден се назначава 500 mg azithromycin и по 250 mg/24 h от 2-я до 5-я ден (в някои случаи до 7 дни). При деца дозата е 10 mg/kg първия ден, след което по 5 mg/kg еднократно дневно. За предоперативна профилактика в стоматологията се назначават 500 mg орално, еднократно, 1 час преди интервенцията; дозата при деца е 15 mg/kg. (4) За деца ДД азитромицин е 10 mg/kg т.м. Тя се приема в един орален прием. Лечението при инфекции на дихателните пътища продължава три последователни дни. Суспензиите за орално приложение се приготвят съгласно указанията на производителя.

Взаимодействия: Храната и антиацидите намаляват чревната резорбция на азитромицин. За разлика от повечето макролиди азитромицин не се свързва с CYP450 и не засилва ефектите на теофилин-съдържащи препарати, варфарин*, карбамазепин, фенитоина, дигоксина, ерготамин и циклоспорин.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, псевдомембранозен колит; главоболие, парестезии, сомнолетност, шум в ушите; хипотония; палпитции, удължаване на PQ интервала, сърдечни аритмии; тромбоцитопения, неутропения; артралгия; сърбеж, уртикария; остра БН, повишение плазмените нива на аминотрансферазите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към макролиди, чернодробни заболявания.

CLARITHROMYCIN – INN (АТС код: J01FA09)

● **Clarithrogen XR*** (Generics UK Ltd.) – таблетки с изменено освобождаване 500 mg (оп. по 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30 и 60 бр.). ● **Clarithromycin ABR*** („Антибиотик-Разград“ АД) – прах 500 mg за инфузионен разтвор в съклен флакон с вместимост 20 ml (оп. 1 бр.). ● **Clarithromycin Lek*** (Lek Pharmaceuticals d.d.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ● **Clarithromycin Ratiopharm*** (Ratiopharm GmbH) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7 и 14 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml и 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. по 1 бр.). ● **Clarithromycin Sandoz*** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7, 10, 12, 14 и 21 бр.). ● **Clarithromycin Vitania*** (Витания Фарма АД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. 20 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml и 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. по 1 бр.). ● **Fromilid*** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. 14 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.). ● **Fromilid Uno*** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 500 mg с видоизменено освобождаване (оп. по 5, 7 и 14 бр.). ● **Kaplon*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 250 mg и 500 mg (оп. по 14 и 20 бр.). ● **Kaplon XL*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 500 mg (оп. по 1, 5, 6, 7, 10, 14 и 20). ● **Klabax*** (Екофарм Груп АД) – филмирани таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7, 10 и 14 бр.). ● **Klacar*** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. 14 бр.); прах за инфузионен разтвор във флакони по 500 mg (оп. 1 бр.). ● **Klacar XL*** („Чайкафарма“ АД) – таблетки с удължено освобождаване 500 mg (оп. 7 бр.). ● **Klacid*** (Abbott Lab. Ltd.) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 10, 14 и 28 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 ml (оп. 1 бр.). ● **Klacid*** (BGP Products Ltd.) – прах за инфузионен разтвор във флакони по 500 mg (оп. по 1, 4 и 6 бр.). ● **Klacid SR*** (BGP Products Ltd.) – таблетки 500 mg с удължено освобождаване (оп. по 5, 7 и 14 бр.). ● **Klerimed*** (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7, 10, 12, 14 и 21 бр.). ● **Lekoklar*** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 7, 10, 14 и 21 бр.); гранули за перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml и 250 mg/5 ml във флакони от 50, 60, 80 и 100 ml. ● **Lekoklar XL*** (LEK Pharmaceuticals d.d.) – таблетки 500 mg с видоизменено освобождаване (оп. по 5, 7, 10 и 14 бр.). ▼ Кларитромицин е макролид с орална бионаличност 55%, СПП 42–50%, $t_{1/2}$ 3,3±0,5 h, t_{max} 2–4 h и уринна екскреция в непроменен вид 36±7%. По-голямата част от антибиотика се екскретира с жлъчката. Вътреклетъчното му разпределение е високо. Кларитромицинът е ензимен инхибитор. ▲ В сравнение с еритромицина* кларитромицинът притежава много по-мощен бактериостатичен ефект по отношение на стафилококи и стрептококи, но активността му спрямо гонококи и *H. influenzae* е умерена. Той има значителна антихеликобактерна активност. Повлиява също *M. catarrhalis*, MAC, хламидии, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi*.

Показания: Инфекции на ГДП (синусит, фарингит) и ДДП (бронхит, пневмония); дермато- и мекотъкътни инфекции (фоликулит, целулит, еризипел); otitis media acuta; ерадикация на *H. pylori* в комбинация с други антихеликобактерни средства на фона на потисната стомашна киселинност; дисеминирани или локализиращи микобактериални инфекции, причинени от *Mycobacterium Chelonae*, *M. fortuitum* или *M. kansasii*; профилактика на дисеминирани опортюнистични инфекции при болни от СПИН, причинени от MAC; токсоплазмоза (в комбинация с пириметамин), одонтогенни инфекции.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Лечението с кларитромицин в повечето случаи продължава от 5 до 14 дни. (1) Препаратът се приема със или без храна, а при кърмачета суспензията може да се приема с мляко. На възрастни и деца над 12 г. той се назначава в доза от 250 до 500 mg/12 h орално. Таблетките от 500 mg с изменено (удължено) освобождаване се приемат в ДД 1 или 2 таблетки в един прием на ден. (2) При възрастни с тежки форми на заболяване или в тежко общо състояние кларитромицин може да се инфузира венозно в продължение на 2 до 5 дни (след което се преминава на орална апликация). Препоръчваната доза в този случай е 500 mg/12 h. Тя се инфузира в продължава 60 min. При КК под 30 ml/min ДД се намалява с 50%. Разтворите се приготвят като във флакона с 500 mg субстанция се добавят 10 ml стерилна апиrogenна вода за инжекции. Така полученият базисен разтвор се разрежда до 250 ml физиологичен разтвор, 0.45% разтвор на натриев хлорид, 5% декстроза или Рингеров разтвор. Приготвеният за i.v. инфузия разтвор е годен за употреба в продължение на 6 h (ако се съхранява при температура под 25 °C) и 48 h (ако се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C). (3) На деца ≥ 6 мес. кларитромицин се предписва орално в ДД 15 mg/kg, разделена на два приема, но при педиатрични пациенти с микобактериални инфекции тя е два пъти по-висока. При деца с т.м. под 8 kg ДД е 7,5 mg/kg, разделена в два приема (със или без храна, респ. мляко). Приготвената суспензия се съхранява при температура от 15 до 30 °C в продължение на 14 дни. Тя не трябва да се съхранява в хладилник.

Взаимодействия: Потиска разграждането на теофиллин, карабамазепин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин (увеличава риска от рабдомиолиза) и може да повиши плазмените им концентрации. При комедикация с терфенадин* или ААП от клас I и III може да доведе до сърдечни аритмии.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, епигастралгия, преходно повишаване плазмените нива на чернодробните трансминази, кожни обриви, главоболие. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към макролиди; i.m. или bolus i.v. инжектиране; комедикация с други ензимни инхибитори или колхицин (субстрат на CYP3A4).

FIDAXOMICIN* – INN (вж. гл. A07AA)**JOSAMYCIN – INN (АТС код: J01FA07)**

● **Wilprafen forte*** (Mack Heinrich) – перорална суспензия с концентрация 60 mg/ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. 1 бр.). ▼ Йозамицин има висока чревна резорбция и добро разпределение в тъканите (особено в сливиците и белия

дроб). Неговият $t_{1/2}$ е 90 min. Екскретира се с жлъчката и слюнката. ▲ Бактериостатичният ефект на йозамицина се дължи на инхибиране на протеиновия синтез на *Грам-положителни микроорганизми* (стафилококи, стрептококи, пневмококи, дифтерийен бактерия, *B. anthracis*, *C. perfringens*), *някои Грам-отрицателни микроорганизми* (менинго- и гонококи, *H. influenzae*, *H. pertussis*), *хламидии*, *L. pneumophila*, *микоплазми*, *рикети*, *трепонемии*.

Показания: Ангини, фарингити, ларингити, скарлатина, коклюш, остри бронхити и пневмонии, орнитоза, ситакоза, гингивит, периодонтит, пиодермия, фурункулроза, гонорея, простатит, уретрит, акне, луес, сибирска язва.

Приложение. ДД йозамицин за *възрастни* и деца над 14 г. е 1.5 до 2 g, разделена в 3 приема през 8 h. На *кърмачета* и деца до 14 г. препаратът се назначава в ДД от 30 до 50 mg/kg, разделена в 3 приема.

Взаимодействия: Забавя елиминирането на теофилина.

Нежелани реакции: Диспептични смущения. **Противопоказания:** Бременност, недоносени деца.

MIDECAMYCIN – INN (ATC код: J01FA03)

● **Macropen®** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки 400 mg (оп. 16 бр.); гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 175 mg/5 ml във флакони по 115 ml (оп. 1 бр.). ▼ Мидекамицин е *макролид* с бърза чревна резорбция и t_{max} 1–2 h. В черния дроб се превръща в активни метаболити, които се излъчват с жлъчката. ▲ Мидекамицин потиска протеиновия биосинтез и действа бактериостатично върху *Грам-положителни анаеробни микроорганизми* (стрептококи, пневмококи, стафилококи, *C. diphtheriae*, *L. monocytogenes*), *Грам-положителни анаероби* и *някои Грам-отрицателни аероби* (гонококи, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *Campylobacter* spp. и *Helicobacter* spp.). Той има добро субклетъчно разпределение и повлиява *интрацелуларни патогенни микроорганизми*, като *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и *U. urealyticum*.

Показания: Дихателни, урогенитални, чревни и дерматоинфекции; инфекции, неповлиявани с бензилпеницилин; пациенти със свръхчувствителност към пеницилини.

Приложение: На *възрастни* и деца над 10 г. мидекамицин се предписва орално по 400 mg/8 h. На деца от 6 до 10 г. с т.м. до 20 kg се дозира по 15 ml суспензия/12 h; от 3 до 5 г. (т.м. до 15 kg) – 10 ml/12 h; 1–2 г. (т.м. до 10 kg) – 7,5 ml/12 h; *бебета* на 2 мес. (т.м. до 5 kg) – 3,75 ml/12 h. Една мерителна лъжичка, придружаваща опаковката, има вместимост 5 ml и съдържа 175 mg субстанция.

Взаимодействия: Варфарин* и циклоспорин намаляват елиминирането на мидекамицин.

Нежелани реакции: Безапетитие, повръщане, диария, уртикария, хепатотоксичност при комедикация със *Secale* алкалоиди или карбамазепин. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към макролиди, тежки чернодробни увреждания, бременност, кърмене.

ROXITHROMYCIN – INN (ATC код: J01FA06)

● **Roxistad®** (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10 и 20 бр.) и 300 mg (оп. по 7 и 10 бр.). ● **Rulid®** (Aventis Intercontinental) – филм-таблетки по 150 (оп. по 10 и 16 бр.) и 300 mg (оп. 7 бр.). ▼ Рокситромицин е макролид с чревна резорбция 88%, $t_{1/2}$ 10,5 h и СПП 96%. Той се отличава с добро разпределение в белия дроб, тонзилите и простатата. ▲ Рокситромицин се свързва с 50S субединицата на рибозомите и действа бактериостатично върху пеницилиназопродуциращи и пеницилиназонепродуциращи стафилококи, стрептококи, пневмококи, менингококи, *B. pertussis*, *B. catarrhalis*, *C. diphtheriae*, *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *M. pneumoniae*, *P. multocida*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *L. pneumophila*, *H. pylori*, *Campylobacter*, *G. vaginalis*.

Показания: Дихателни, урогенитални и дерматоинфекции; за профилактика на менингококов менингит; ерадикация на *H. pylori* при резистентност към кларитромицин.

Приложение: На *възрастни* и деца с т.м. над 40 kg се предписва орално по 150 mg/12 h преди хранене. При *ЧН* се прилага по 75 mg/12 h. Дозирането на препарата при деца с т.м. 12–23 kg е 50 mg/12 h и при т.м. 24–40 kg е 100 mg/12 h. Средната ДД рокситромицин за деца варира от 5 до 8 mg/kg.

Взаимодействия: Рокситромицинът е *ензимен инхибитор*, поради което увеличава плазмените нива на бромокриптин и циклоспорин при едновременно прилагане с тях.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, алергични кожни обриви, повишаване плазмените концентрации на трансаминазите и алкалната фосфатаза, развитие на ерготизъм с периферни и съдови спазми и дори некротични изменения (при комедикация с ерготамин). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към макролиди, ЧН, бременност, кърмене, комедикация с ерготамин-съдържащи препарати.

SPIRAMYCIN – INN (ATC код: J01FA02)

● **Rovamycine® 0,75 MIU** (Aventis Pharma S.A.) – филм-таблетки по 0.75 MIU (оп. 30 бр.). ● **Rovamycine® 1,5 MIU** (Sanofi Aventis France) – филм-таблетки по 1,5 MIU (оп. 16 бр.). ▼ Спирамицин се отличава с висока слюнчена и жлъчна екскреция. Има бактериостатичен ефект, свързан с потискане на протеиновия синтез в микроорганизмите. ▲ **ПМС:** стрепто-, менинго- и гонококи, *C. diphtheriae*, легионели, хламидии, микоплазми, токсоплазми, трепонемии, листерии, клостридии, бордатели. Умерено чувствителни са *S. aureus*, *H. influenzae* и *B. fragilis*.

Показания: Пародонтоза, гингивит, стоматит, тонзилит, синусити, абсцеси, фарингит, дихателни и кожни инфекции, гонорея, уретрит, простатит, инфекции на ДПП, генитална и екстрагенитална хламидиоза, легионелоза, микоплазмни и други пневмонии, токсоплазмоза.

Приложение: Орално на *възрастни* се назначава по 3 MIU през 12 или 8 h.

Взаимодействия: Увеличава плазмените нива на дихидроерготамин, бромокриптин, циклоспорин и други лекарства, поради ензимна инхибиция. Намалява резорбцията, съот. плазмените нива на карбидола. Спирамицин е субстрат на CYP3A4 ензимни индуктори (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин), които намаляват

неговата плазмена концентрация. Под влияние на ензимни инхибитори (азолови антимиотици, диклофенак, верапамил, хинидин, протеазни инхибитори) нараства плазмената му концентрация.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, диария, кожни обриви, развитие на кръстосана резистентност с еритромицин*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към спирамицин или други макролиди, кърмене, кърмачета.

SPIRAMYCIN & METRONIDAZOLE (вж. гл. J01RA)

TELITHROMYCIN – INN (АТС код: J01FA15)

● **Ketek®** (Aventis Pharma) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 14 бр.). ▲ Телитромицинът е *полусинтетично производно на еритромицин** А. Той принадлежи към групата на *кетолитите*, които са клас АБС, сроден на макролидите. Телитромицинът се свързва с 50S-бактериалната субединица на рибозомите 10 пъти по-силно в сравнение с еритромицин* А. *Потиска протеиновия биосинтез.*

Показания: За лечение на екзацербирал хроничен бронхит, пневмония, остър синусит и тонзилит/фарингит, причинени от бета-хемолитични стрептококи от група А у пациенти над 18 г., като алтернатива на бета-лактамите, в случаите когато те са неподходящи; за лечение на тонзилит/фарингит, причинени от бета-хемолитични стрептококи от група А у деца от 12 до 18 г., като алтернатива на бета-лактамите, ако те са неподходящи.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: (1) За лечение на причинена от бета-хемолитични стрептококи от група А пневмония на възрастни телитромицин се прилага в доза 800 mg на ден в 1 прием в продължение на 8 до 10 дни. (2) За лечение на изострен хроничен бронхит, остър синусит или тонзилит/фарингит, на деца от 12 до 18 г той се назначава по 800 mg на ден в 1 прием в продължение на 5 дни.

Взаимодействия: Телитромицинът инхибира CYR 3A4 и засилва кардиотоксичността на цизаприд*, пимозид*, астемизол* и терфенадин*, които удължават QT интервала. Телитромицин удължава плазмения полуживот на мидазолам, повишава плазмените концентрации на дигоксин и някои имunosупресори (циклоспорин, такролимус, сиролимус). Той засилва вазоспастичните ефекти на ерготамин.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, СЧ колики, флатуленция, запек, безапетитие, монилиаза, глосит, стоматит, потъмняване на зъбите, повишаване на серумните нива на чернодробните ензими и алкалната фосфатаза, холестатична жълтеница, главоболие, замаяност, сънливост, безсъние, парестезия, еозинофилия, нарушения във вкуса, замъглено виждане, вагинална кандидоза, обриви, уртикария, сърбеж, екзема, палпитации, предсърдна аритмия, хипотензия, брадикардия. Подобно на макролидите телитромицин има потенциала да удължава QT интервала и повишава риска от възникване на torsade de pointes, поради което той трябва да се прилага внимателно на болни с ИБС, анамnestични данни за камерни аритмии, некоригирана хипокалиемия и/или хипомагниемия, брадикардия под 50 удара/мин; лекарства, удължаващи QT интервала, инхибитори на CYR 3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир и други протеазни инхибитори). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или макролидни антибиотици; комедикация със симвастатин, аторвастатин или ловастатин; комедикация с ерготамин; пациенти с анамnestични данни за удължен QT интервал; лактация; деца под 12 г.; терапия с телитромицин ако са минали <14 дни от предишно лечение с лекарства ензимни индуктори (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

J01FF Линкозамиди (линкозамини)

☞ Линкозамидите притежават *бактериостатично действие*, свързват се с 50S субединицата на рибозомите и потискат протеиновия синтез. Механизмът на тяхното антибактериално действие е сходен с този на макролидите и хлорамфеникола, с които линкозамидите не трябва да се комбинират (поради конкуренция за свързването към рибозомите, респ. функционален антагонизъм и кръстосана резистентност).

CLINDAMYCIN – INN (АТС код: J01FF01)

● **Clindamycin ABR®** ("Антибиотик – Разград" АД) – капсули 150 mg (оп. по 8 и 40 бр.); капсули по 300 и 600 mg (оп. по 6 и 30 бр.). ● **Clindamycin Actavis®** – капсули 150 mg („Актавис“ ЕАД) (оп. 8 бр.); капсули по 300 и 600 mg (Actavis Group PTC ehf.) (оп. 12, 15, 16, 20, 24 и 30 бр.). ● **Clindamycin Kabi®** (Фрезениус Каби България ЕООД) – инжекционен разтвор с концентрация 150 mg/ml по 2, 4 и 6 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Clindamycin-MIP®** (Chephasaar Chem.–pharm. Fabrik GmbH) – инжекционен разтвор с концентрация 150 mg/ml по 2 и 6 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); филм-таблетки по 150, 300 и 600 mg (оп. по 6, 12, 16 и 30 бр.). ● **Dalacin C®** (Pfizer Enterprises SARL) – инжекционен разтвор 150 mg/1 ml в ампули от 2 и 4 ml (оп. по 1 и 10 бр.); капсули по 150 и 300 mg (оп. по 16 и 100 бр.). ▼ Клиндамицин се отличава с много висока резорбция (около 90%) след р.о. приложение. Плазменият полуживот на клиндамицин при възрастни е 2–4 h (при недоносени новородени – 8,7 h, а при доносени – 3,6 h), СПП е 95% и t_{max} е 60 min. Разпределението на клиндамицин в костите, простатата, жлъчката, урината, слюнката и плевралната течност е много добро. Преминава ХЕБ и в ликвора при възпалени менинги достига концентрации, представляващи 40% плазмените. Вътреклетъчното разпределение на клиндамицин е по-добро от това на линкомицин. Клиндамицин преминава диаплацентарно, открива се и в майчиното мляко. След хидролиза в плазмата и главно в черния дроб той се превръща в два активни метаболита. По-голямата част от препарата и метаболитите му се елиминират с жлъчката и около 8–28% – с урината. След мускулно инжектиране на 300 mg клиндамицин неговата средна плазмена концентрация е 4–5 mcg/ml, а при i.v. въвеждане в същата доза се измерват 3 пъти по-високи концентрации (15 mcg/ml). Тези плазмени нива превишават десетки пъти MIC₅₀ на препарата. ▲ Клиндамицин потиска протеиновия биосинтез в микроорганизмите, като се свързва с 50S рибозомната субединица.

Действа *бактериостатично* върху стафилококи (вкл. бета-лактамазоустойчиви), *Propionibacterium acnes* (MIC₅₀ 0,4 mcg/ml), аеробни и анаеробни стрептококи (с изключение на ентерококи), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, бактериоиди (вкл. *B. fragilis*), клостридии (с изключение на *C. difficile*), фузобактерии, микоплазми. По-нови изследвания показват, че около 19% от щамове на *B. fragilis* са резистентни към препарата. Клиндамицин има MIC₅₀ >100 mcg/ml и затова не повлиява Грам-отрицателни бактерии (салмонели, шигели, клебсиели, протеуси, псевдомониси, серация). Известно изключение прави *H. influenzae*. Той е по-активен от линкомицин и еритромицин* (табл. J3) по отношение на редица микроорганизми.

Таблица J3. Средни минимални инхибиращи концентрации (MIC₅₀) в mcg/ml на клиндамицин и еритромицин

Микроорганизми	Clindamycin	Erythromycin*
<i>Грам-положителни микроорганизми</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,10	0,50
<i>Streptococcus group A</i>	0,04	0,04
<i>Streptococcus viridans</i>	0,02	0,50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01	0,10
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,0	1,50
<i>Грам-отрицателни микроорганизми</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>	12,50	0,78
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3,10	0,94
<i>Haemophilus influenzae</i>	12,50	2,50
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,10	1,60
Други бактериоиди	0,10	1,00

Показания: Профилактика на бактериален ендокардит; за лечение на сепсис (причинен от стафилококи, стрептококи и/или анаероби), ревматизъм (при алергия към пеницилин), пневмонии, белодробен абсцес, плеврален емпием, раневи инфекции, гноен менингит; ОРЛ инфекции, интраабдоминални инфекции (перитонит и абсцес, свързани с руптура на кухинни органи), гинекологични инфекции (ендометрити, тубоовариални абсцеси, анаеробни постоперативни колпити), инфекции на ставите и костите (остеомиелит). В стоматологията се използва като алтернативен на амоксицилин антибиотик; като стандартен препарат за профилактика на бактериален ендокардит преди стоматологична хирургична намеса; като алтернативен антибиотик при лечение на орофациални инфекции, причинени от аеробни Грам-положителни коки и чувствителни анаероби. Периапикални абсцеси с продължителност повече от 3 дни се повлияват по-добре от клиндамицин отколкото от пеницилини. При смесени аеробно-анаеробни абсцедиращи инфекции (вкл. и в лицево-челюстната област) клиндамицин се комбинира успешно с притежаващите бактерицидна активност аminosиди (бактерицидният препарат следва да се прилага 3 h преди бактериостатика). В *по-нови фармакотерапевтични протоколи* клиндамицин се прилага едновременно с Primaquine* за лечение на *Pneumocystis carinii* пневмония; в комбинация с Pyrimethamine при токсоплазмоза и с Quinine (Chinine*) при хлороквин-резистентна малария, причинена от *Plasmodium falciparum*.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) На *възрастни* (вкл. при орофациални инфекции) се назначава *орално* от 150 до 450 mg/6 h в продължение на 10 до 14 дни. МДД клиндамицин орално за *възрастни* е 1,8 g. За да се намали местният дразнещ ефект на клиндамицин върху езофагеалната и стомашната лигавица, се препоръчва капсулите да се поглъщат със 150 до 200 ml вода. *Мускулно или венозно* на *възрастни* клиндамицин се прилага обикновено в ДД от 1,2 до 1,8 g, разделена в 3 до 4 приложения. МДД в този случай е 4,8 g. За *профилактика на ендокардит* в стоматологията клиндамицин се прилага при *възрастни* в доза 600 mg 1 h преди процедурата; при деца 15–20 mg/kg 1 h преди интервенцията без необходимост от последващо прилагане. За адювантна антибиотична терапия при хроничен пародонтит при *възрастни* се назначава в продължение на 7 дни в доза 300 mg на 6 h. **(2)** Оралната ДД клиндамицин за деца варира от 10 до 20 mg/kg, разделена на три еднакви ЕД. Мускулно или венозно на новородени клиндамицин се назначава в ДД от 15 до 20 mg/kg, а на деца над >1 мес. от 20 до 40 mg/kg. ДД се разделя на 3 до 4 приложения.

Взаимодействия: Поради фармакодинамичен антагонизъм на линкозамидите с макролиди и хлорамфеникол, те не трябва да се прилагат едновременно. Чревната резорбция на клиндамицин значително намалява при орално приемане с холестирамин* и антиациди. Клиндамицин засилва ефекта на нервно-мускулните блокери, аminosидите и полимиксините. Той засилва потискащото действие на опиоидните аналгетици върху дихателния център, както и активността на спазмолитиците. Клиндамицин отслабва терапевтичния ефект на антихолинестеразните средства при болни с миастения. Съществува кръстосана резистентност между клиндамицин и линкомицин и *in vitro* несъвместимост между клиндамицин и еритромицин*.

Нежелани реакции: Мускулното инжектиране на клиндамицин е болезнено и понякога е съпроводено от образуване на инфилтрати и стерилни абсцеси в меките тъкани. След *венозно приложение* много рядко е възможно да се развие еритем, хипотензия, тромбоза; рядко нарушение на бъбречната функция; кожни обриви (в 4% от случаите), синдром на Stevens–Johnson. Локална болезненост и развитие на стерил абсцес са наблюдавани понякога след *мускулно инжектиране* на препарата. При *орално лечение* с клиндамицин са наблюдавани *диария* с развитие на причинен от *C. difficile* *псевдомембранозен колит* (в 7% от случаите), *язви на хранопровода*, неутропения, еозинофилия, повишаване стойностите на алкалната фосфатаза, нервно-мускулен блок и апнея. За да се намали местният дразнещ ефект на клиндамицин върху езофагеалната лигавица, се препоръчва капсулите да се поглъщат със 150–200 ml вода.

Противопоказания: Свръхчувствителност към клиндамицин или линкомицин; диария; колити, вкл., свързани с орален прием на антибиотици; тежки УЧФ и УБФ; комедикация с макролиди и хлорамфеникол.

LINCOMYCIN – INN (ATC код: J01FF02)

● **Lincomycin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – капсули 500 mg (оп. 20 бр.); инжекционен разтвор 600 mg/2 ml в безцветни стъклени флакони (оп. 5 бр.). ▼ Линкомицин има $t_{1/2}$ 4,6–5,6 h (при анурия до 13 h), СПП 72% и денощна уринна екскреция в непроменен вид 15%. Той се отличава с *бърза дифузия в костната тъкан*. ▲ Линкомицин потиска протеиновия синтез в микроорганизмите, като се свързва с 50S рибозомната субединица. Неговият бактериостатичен спектър е близък до този на макролидите и включва стафило-, стрепто-, пневмо- и менингококи, *B. anthracis*, микоплазми, хламидии, хемофилуси, бактероиди.

Показания: Инфекции, причинени от микроорганизми, резистентни към бета-лактами и тетрациклини; стафилококови инфекции на костите и меките тъкани (остеомиелит, рани, изгаряне); стрептококови и пневмококови инфекции.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) *Орално на възрастни* линкомицин се назначава в доза 500 mg през интервали от 6 или 8 h. Оралната ДД за деца в зависимост от тежестта на инфекцията е от 30 до 60 mg/kg, разделена на 3 или 4 приема. Линкомицин се приема 1 h преди или 2 h след хранене. Продължителността на терапията варира в широки граници, като при инфекции причинени от бета-хемолитични стрептококи и за профилактика на ревматични рецидиви, тя е най-малко 10 дни. (2) *Мускулно* при тежки инфекции линкомицин се инжектира на *възрастни* в доза 600 през интервал от 8, 12 или 24 h. Влива се със скорост 60 k/min. Терапията продължава от 7 до 14 дни, а при остеомиелит ≥ седмици. При деца над 3 г. той се инжектира мускулно в доза 10 mg/kg през интервали от 8, 12 или 24 h. (3) *Венозно под форма на инфузия на възрастни* линкомицин се въвежда бавно след разреждане с 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза в доза 600 mg през 8 или 12 h. При деца над 3 г. линкомицин се инфузира венозно в доза от 10 до 20 mg/kg/24 h. (4) При пациенти с УБФ линкомицин се прилага в ДД, равна на $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от тази при болни с НБФ.

Взаимодействия: Поради сходния бактериостатичен механизъм на линкомицин с този на макролидите и хлорамфеникол е възможно при комбинирана терапия да се развият нежелани конкурентни взаимодействия на нивото на рибозомната 50S субединица. Между линкомицин и еритромицин* съществува частична кръстосана резистентност по отношение на продуциращите пеницилиназа стафилококи. *In vitro* е установен антагонизъм между еритромицин* и линкомицин.

Нежелани реакции: Алергични реакции, левкопения, тромбоцитопения, УЧФ, възпаление на лигавицата на ректума и влагалището. Честотата на микробните щамове, устойчиви към линкомицин, е 5–10%. **Противопоказания:** Тежки бъбречни и чернодробни заболявания, бременност (освен по жизнени показания), миастения, комедикация с макролиди и хлорамфеникол.

J01FG Стрептограмини

QUINUPRISTIN & DALFOPRISTIN – INN (ATC код: J01FG02)

● **Synercid®** (Breon Pharmaceuticals Ltd.) – прах за инфузионен разтвор във флакони 500 mg (оп. 1 бр.), съдържащи два полусинтетични антибиотика от групата на стрептограмините – *квинупристин (150 mg)* и *далфопристин (350 mg)*, в съотношение 30:70. ▼ Квинупристин има СПП 55–78%, а далфопристин 11–26%. Техният $t_{1/2}$ е съответно 0,9 и 0,75 h. Синерцид е ензимен инхибитор на CYP3A4 изоензима. Двете съставки на комбинирания препарат и техните метаболити се екскретират в 77% с жлъчката и фекалиите. ▲ Двете съставки потискат протеиновия синтез в микроорганизмите. Действат бактерицидно срещу чувствителни на макролиди стафилококи и стрептококи; *Enterobacter faecium* (не и *Enterococcus faecalis* et *avium*), *Clostridium perfringens*, пептострептококи.

Показания: Кожни и мекотъканни инфекции; придобити вътрешболнични пневмонии; катетърни инфекции.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инфузира се венозно в продължение на 60 min. *Ex tempore* 500 mg суха субстанция се разтваря в 5 ml 5% разтвор на глюкоза, като флаконът се върти между пръстите на ръцете 2 min. Необходимата ЕД се прибавя към 250 ml 5% глюкоза (може и към 100 ml 5% глюкоза при вливане в централна вена). Препаратът *не е съвместим със солеви разтвори*. Той се назначава по 7,5 mg/kg/12 h при инфекции на кожата и меките тъкани (при резистентни към макролиди *S. aureus* – през 8 h); или 7,5 mg/kg/8 h при нозокомиални инфекции, респ. инфекции, причинени от ванкомицин-резистентни *Enterococcus faecalis*. Лечението продължава 7–10 дни.

Взаимодействия: Засилване кардиотоксичността на лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 (терфенадин*, астемизол*, цизаприд*, дизопирамид*, хинидин, лидокаин); повишаване на плазмените концентрации на циклоспорин А, нифедипин и мидазолам.

Нежелани реакции: Оток, болка и тромбофлебит в мястото на инжектиране; повръщане, диария, кожни обриви, главоболие; артралгия, миалгия, болки в гърдите, плеврален излив, панкреатит, псевдомембранозен колит, объркване, замаяност, повишаване на общия и конюгиран билирубин. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препарата; ЧН.

J01G Аминогликозидни (аминозиди) и аминоклиптоли

○ Аминогликозидите (Amikacin, Arbekacin*, Debekacin*, Gentamicin, Kanamycin*, Neomycin, Netilmicin*, Sisomicin*, Tobramycin) *разцепват 30S субединицата на рибозомите, потискат началната фаза и фазата на елонгация в протеиновия синтез на микроорганизмите. Имат бактерициден тип на действие върху делящи се и неделящи се*

екстрацелуларни микроорганизми и широк ПМС, но са по-активни към Грам-отрицателни бактерии (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* и др.) и стафилококи. Стрептомицин притежава антитуберкуозна активност. Той също е средство на избор при туларемия и чума. Повечето щамове шигели и салмонели са резистентни към аминозидите. Spectinomycin е аминоциклитолово производно с близка на аминозидите структура.

☞ Аминозидите са полярни базични олигозахариди с ниска липидоразтворимост и слаба чревна резорбция. Трудно преминават ХЕБ, но диаплацентарно проникват добре. При менингит проникват в мозъка значително по-лесно. Разпределят се екстрацелуларно. С плазмените албумини се свързват слабо. Плазменният полуживот на повечето аминозиди е около 2 h. Екскретира се с урината предимно чрез ГФ. Бъбречният им клирънс корелира с КК и при БН кумулират. В такива случаи дозовият режим се съобразява с КК.

☞ Комбинирането на аминозиди помежду им засилва техните ото- и нефротоксични ефекти и е противопоказано. Едновременното им прилагане с бримкови диуретици при БН повишава ототоксичния риск. Комедикацията с цефалоспорици, амфотерицин В, полимиксин също засилва нефротоксичния риск, а с нервно-мускулни блокери се потенцира нервно-мускулният блок и дори е възможна апнея. Съществува *in vivo* синергизъм между β -лактами и аминозиди (особено по отношение на псевдомонасни инфекции), но *in vitro* има несъвместимост. При комбиниране на аминозиди с флуорохинолони няма потенциране, защото противомикробните им спектри се припокриват. При *P. aeruginosa*-инфекции аминогликозидите (напр. гентамицин) може да се прилага комбинирано с карбеницилин, пиперацилин; синергизъм съществува при комбинирането им с ампицилин при ентерококови инфекции, а с цефалоспорици – при *Klebsiella pneumoniae*.

J01GA Стрептомицини

STREPTOMYCIN – INN (АТС код: J01GA01)

● **Streptomycin Floella®** (Флоела ЕООД) – прах 1 g за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 10 бр.).

▼ Стрептомицин е аминозид с $t_{1/2}$ 2–9 h и уринна екскреция 90%/24 h. Орално той не се резорбира, тъй като представлява полярно съединение. През здрави менинги не прониква, но при менингит ликворната му концентрация достига 10–50% от тази в плазмата. В перикардиалната и синовиалната течност концентрацията му е 20–30% от плазмената, а във феталното кръвообращение е 50% от майчината плазмена концентрация.

Показания: В комбинираната терапия на туберкулозата заедно с други антимикобактериални лекарства; средство на избор при туларемия и чума; в комбинация с тетрациклини за лечение на бруцелоза, а с бензилпеницилин – на *endocarditis lenta*; орално – при Грам-отрицателни СЧ инфекции (но трябва да се отчита възможността от бързо развитие на резистентност).

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение на туберкулоза ДД за възрастни е 0,75–1 g (в 1 или 2 приложения). Тя се прилага в продължение на не повече от 30 дни. Разтваря се *ex tempore* със стерилна двойно дестилирана вода или физиологичен разтвор (5 ml разтворител/1 g субстанция). Мускулно на деца стрептомицин се инжектира в ДД 20 mg/kg в една или две приложения. При СЧ инфекции у възрастни той се приема орално в доза 250 mg/6 h. За лечение на чума на възрастни стрептомицин се прилага в доза 15 mg/kg/12 h, като МДД в този случай е 2 g.

Нежелани реакции: При терапия със стрептомицин в около 30% от случаите се проявяват различни по тежест алергични реакции (кожни обриви, екфолиативен дерматит, анафилактичен шок, еозинофилия). Болничният персонал сравнително често развива повишена чувствителност към стрептомицин. За изследване на свръхчувствителността към препарата преди всеки нов лечебен курс трябва да се прави скарификационна проба с концентрация 200 mg/ml. Наблюдавани са значително по-рядко парестезии (предимно по лицето и ръцете), нарушаване на съзнанието, нефротоксични явления, увреждане на черния дроб и зрителния нерв. При интраперитонеално въвеждане може да се развие нервно-мускулен блок. Стрептомицин има избирателна невротоксичност върху органа на слуха и равновесието. Обикновено при ДД 1 g и курсова доза 30 g той рядко предизвиква токсични ефекти. При лежачо болни вестибуларните увреждания се проявяват отначало трудно. Те обаче могат да прогресират и след прекъсване на терапията. При прилагане на стрептомицин от третия до петия гестационен месец ототоксичният риск за плода е най-висок. Резистентност към стрептомицин се развива бързо, най-често в резултат на мутация. Комбинирането му с други АБС, но не и с аминозиди, забавя развитието на устойчивост. **Противопоказания:** Тежки нарушения на бъбречната функция, уремия, неврит на слуховия нерв, бременност, повишаване чувствителността към аминозиди, миастения; комедикация с аминозиди (поради потечиране на НЛР) или с нервно-мускулни блокери.

J01GB Други аминогликозиди

AMIKACIN – INN (АТС код: J01GB06)

● **Amikacin®** (ICN Galenika) – инжекционен разтвор в ампули 100 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ● **Amikacin Braun®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор с концентрации 2,5 mg/ml, 5 mg/ml и 10 mg/ml в полиетиленови бутилки от 100 ml (оп. по 10 бр.). ● **Amikacin CP Medical®** („СиПи Медикал“ ЕООД) – инжекционни/инфузионни разтвори 100 mg/2 ml, 250 mg/2 ml и 500 mg/2 ml в стъклени ампули по 2 ml (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Amikacin Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули по 100 mg/2 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/2 ml и 1000 mg/4 ml (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Amikin®** (Bristol-Myers Squibb S.r.l.) – инжекционен разтвор в ампули 500 mg/2 ml (оп. 1 бр.). ▼ Амикацин се свързва с плазмените албумини слабо. Прониква добре в тъканите. При болни с НБФ има $t_{1/2}$ 2–3 h и уринна екскреция 87–95%. ▲ Амикацин разцепва 30S субединицата на рибозомите, потиска началната фаза и фазата на елонгация в протеиновия синтез на

микроорганизмите. Има бактерициден тип на действие върху дялящи се и неделящи се екстрацелуларни микроорганизми и широк ПМС. Повлиява резистентни на други аминоксиди псевдомонаси и ентеробактерии. Действа бактерицидно още върху протеуси, клебсиели, салмонели, *Providentia*, *E. coli*, *Serratia*, *Citrobacter*, *S. epidermidis*, *S. aureus*.

Показания: Белодробни, урогенитални и ставни инфекции; жлъчни инфекции, перитонит, септицемия, остеомиелит, дерматоинфекции и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Амикацин се прилага след отрицателна скарификационна проба. (1) На възрастни и деца над 12 г. с КК > 50 l/min той се прилага мускулно, струйно венозно или венозно капково в ДД 15 mg/kg. Тази доза се назначава в една апликация на ден по едно и също време или се разделя на две равни ЕД от по 7,5 mg/kg/12 h. Лечението обикновено продължава 7–10 дни. Курсовата доза за възрастни не трябва да превишава 15 g. Венозно амикацин се инжектира бавно (в продължение на 3–4 min) не повече от 7 дни (средно 3–4 дни). Амикацин е съвместим с 5% глюкоза, физиологичен разтвор, манитол, рингеров разтвор, 6% декстран. Преди i.v. инфузия 500 mg субстанция се разтваря с 200 ml разредител. Инфузията продължава 30–60 min. При болни с УБФ дозировката му се съобразява с КК и серумното ниво на креатинин. (2) При новородени и недоносени деца началната ЕД амикацин е 10 mg/kg, след което лечението продължава със 7,5 mg/kg/12 h. При деца от 1 месец до 12 г. ДД амикацин е 15 mg/kg i.m. (i.v.). Тя се прилага еднократно дневно или се разделя на две равни ЕД, инжектирани през 12 h.

Взаимодействие: Комбинирането на аминоксиди помежду им се избягва поради засилване на техните ото- и нефротоксични ефекти. Комедикацията с бримкови диуретици при БН повишава ототоксичния риск. Комбинирането на аминоксиди с цефалоспорици или полимиксини засилва нефротоксичния риск. При комедикация с нервно-мускулни блокери е възможно спиране на дишането. Съществува *in vivo* синергизъм между бета-лактами и аминоксиди, но в редица случаи е налице *in vitro* несъвместимост. При комбиниране на аминоксиди с флуорохинолони не се наблюдава потенциране, защото противомикробните им спектри почти се припокриват.

Нежелани реакции: Нарушения в слуха (в около 5% от наблюдаваните случаи), бъбречната функция (2%), равновесието (1%), слуха. Показател за увреждане на бъбречните тубули е наличието на епителни клетки и цилиндри, а също – на лизозомни ензими в урината. Откриването на β_2 -глобулин в урината е показател за функционална лезия на тубулите. Бъбречните увреждания са обикновено обратими, но при тежки случаи те застрашават живота. По-голям риск съществува при болни с дехидратация, затлъстяване и хронични чернодробни заболявания. С разпространяване на тубулната некроза реабсорбцията на Na^+ намалява, а плазменото ниво на креатинин и аминоксиди в серума се повишава. Увреждането на слуха (кохлеотоксичност) се проявява с усещане за налягане, шум в ушите и намалена чувствителност към тоновете с висока честота (500–1000 Hz). Възможно е развитието на алергични реакции, периорални парестезии, невралгични и мускулни болки с парализа на дишането, главоболие. **Противопоказания:** Тежки УБФ, уремия, повишена чувствителност към аминоксиди, неврит на слуховия нерв, бременност, неврит на слуховия нерв; *myasthenia gravis*; комедикация с нервно-мускулни блокери.

GENTAMICIN – INN (ATC ко: J01GB03)

● **Gentamicin Sandoz®** (Sandoz GmbH) – инжекционен разтвор 80 mg/2 ml в ампули (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Gentamicin Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули по 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml, 40 mg/1 ml и 80 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Gentamicin Vetprom®** (ВетПром АД) – инжекционен разтвор в ампули по 40 mg/1 ml и 80 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ▼ Гентамицин е аминоксид, изолиран от *Micromonaspora purpurea*. След орално приложение не се резорбира. Има $t_{1/2}$ 2–3 h (при анурия до 35–67 h), СПП под 5%, $t_{\max}$ 30–60 min, ТПК 2–12 mcg/ml (респ. 4–25 mmol/l) и уринна екскреция 90%/24 h. Прониква в перитонеалната течност, а при възпалени менинги – и в ликвора. Премахва диаплацентарно. В сравнение с възрастните у новородени уринната екскреция на гентамицин е намалена 6 пъти. ▲ Гентамицин разцепва 30S субединицата на рибозомите, потиска началната фаза и фазата на елонгация в протеиновия синтез на микроорганизмите. Има бактерициден тип на действие върху дялящи се и неделящи се екстрацелуларни микроорганизми и широк ПМС. Повлиява *P. aeruginosa*, протеуси, стафилококи, гонококи, холерни вибриони, коли-бактерии, салмонели, шигели, пастъорели, сарцини, микоплазми, бруцели.

Показания: Урогенитални, белодробни, жлъчни и дерматоинфекции; сепсис; вторично инфектирани изгаряния; шигелоза, салмонелоза; неспецифични менингити; салпингит, перитонит; сепсис; инфектирани рани; локална терапия на бактериални конюнктивити. Използва се за профилактика на бактериален ендокардит преди стоматологични хирургични процедури.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На възрастни с НБФ гентамицин се инжектира мускулно в ДД 2–5 mg/kg, разделена на 3–4 апликации. Един лечебен курс продължава 7–10 дни. При сепсис или дифузен остър перитонит, причинени от псевдомонаси, първите няколко инжектирания на гентамицин могат да се направят венозно (много бавно), разреден с 15–20 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. При УБФ гентамицин се дозира в зависимост от КК (табл. J4). Орално гентамицин е ефективен при салмонелози и шигелози, при които може да се предписва в ДД 5 mg/kg, разделена на 3 приема.

Таблица J4. Приложение на гентамицин при възрастни с УБФ

Серумен креатинин (mg%)	КК (ml/min)	Интервал на приложение (h)
1,4	70	8
1,4–1,9	35–70	12

2-2,8	24-34	18
2,9-3,7	16-23	24
3,8-5,3	10-15	36
5,4-7,2	5-9	48

ДД за новородени гентамицин се инжектира i.m. в ДД от 4 до 7 mg/kg в една апликация. ДД гентамицин при деца на възраст над 30 дни е от 4,5 до 7,5 mg/kg i.m., разделени в 2 ЕД/12 h. ДД при деца и юноши е 3-6 mg/kg i.m., разделени в 2 ЕД/12 h.

Взаимодействия: Комбинирането на гентамицин с други аминозиди засилва техните ото- и нефротоксични ефекти и е противопоказано. Едновременното им прилагане с фуросемид или етакринова киселина при БН повишава ототоксичния риск. Комбинирането на аминозиди с цефалоспорици или полимиксини също засилва нефротоксичния риск. При комедикация с периферни миорелаксанти нервно-мускулният блок се удължава и е възможно спиране на дишането. *In vivo* има синергизъм между бета-лактами и аминозиди, но *in vitro* съществува несъвместимост. При комбиниране на аминозиди с флуорохинолони няма потенциране, защото противомикробните им спектри се припокриват. При абсцеси, включително и в лицево-челюстната област, гентамицин успешно се комбинира с клиндамицин, метронидазол или хлорамфеникол. В такива случаи бактериостатичният препарат се прилага 3 h след бактерицидния, за да се избегне антагонистичното влияние на бактериостатика върху препарата с бактерицидна активност. При чума гентамицин се комбинира с доксициклин.

Нежелани реакции: При продължителна терапия с gentamicin са възможни нефро- и ототоксичните ефекти. Критерий за увреждане на бъбречните тубули е наличието на епителни клетки, цилиндри и лизозомни ензими в урината. Откриването на β_2 -глобулин в урината подсказва функционална тубулна лезия. Бъбречните увреждания са обикновено обратими. По-голям риск обаче съществува при болни с дехидратация, затлъстяване и хронични чернодробни заболявания. С разпространяването на тубулната некроза реабсорбцията на Na^+ намалява, а плазменото ниво на креатинин и аминокислотиди в серума се повишава. *Ототоксичните ефекти* са вестибуло- и кохлеотоксични. Аминозидите увреждат предимно ресничестите клетки на базалния епител на кохлеята и дъговидния канал. Сравнително по-силно изразени *нарушения в равновесието* (вестибулотоксичност) се наблюдават при лечение със стрептомицин, гентамицин, тобрамицин. Те се проявяват със световъртеж при лягане и несигурност на движенията на тъмно. В 1-2% от случаите се наблюдават *алергични реакции, главоболие, периорални парестезии, невралгични и мускулни болки* с парализа на дишането. Затова всеки лечебен курс с аминозиди може да започне след отрицателна скарификационна проба. *Невралгичните и мускулните болки* се дължат на намаляване екзоцитозата на АСН от двигателните нерви и с отслабване чувствителността на сарколемата към АСН. При болни с myasthenia gravis, хипокалциемия и хипомагниезимия, а също при болни, на които са прилагани периферни миорелаксанти, рискът за развитие на нервно-мускулен блок е висок. **Резистентност:** Ацетилазата, аденилазата и фосфорилазата са плазмид-медицирани ензими, които инактивират аминозидите. **Противопоказания:** Тежки УБФ, уремия, повишена чувствителност към аминозиди, неврит на слуховия нерв; myasthenia gravis; комедикация с нервно-мускулни блокери.

NEOMYCIN – INN (вж. гл. D06AX)

NEOMYCIN & BACITRACIN (вж. гл. D06AX)

SPECTINOMYCIN – INN (вж. гл. J01XX)

TOBRAMYCIN – INN (АТС код: J02GB01)

● **Tobramycin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – инжекционен разтвор 80 mg/2 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Tobi®** (Novartis Pharma GmbH) – разтвор за пулверизиране 300 mg/5 ml в полиетиленови ампули (оп. по 56, 112 и 168 бр.). ● **Tobramycin Teva®** (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – разтвор за небулизатор 300 mg/5 ml в полиетиленови ампули (оп. по 4, 56, 112 и 168 бр.). Ампулите трябва да се използва веднага след отварянето им. ● **Vantobra®** (Pari Pharma GmbH) – разтвор за небулизатор 170 mg в полиетиленови ампули (оп. 56 бр. плюс небулизатор Толеро). ▲ Тобрамицин е изолиран от *Streptomyces tenebrarius*. Той се свързва със 30S рибозомната субединица и потиска началната фаза и фазата на елонгация в протеиновия синтез на микроорганизмите. Има *бактерициден тип на действие върху действащи се и неделящи се екстрацелуларни микроорганизми и широк ПМС*, включващ *E. coli*, *P. aeruginosa* (по-активен е от гентамицина), клебсиели, протеуси, *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providentia*, *Citrobacter*, стафилококи (вкл. продуциращи бета-лактамаза). Слабо активен е по отношение на стрепто- и ентерококи.

Показания: Урогенитални, дихателни, кожни, костни и мекотъканни инфекции; перитонит, сепсис, ендокардит, менингит. При менингит се комбинира с бета-лактами; *препаратът Tobi е предназначен за продължително лечение на белодробна инфекция, причинена от P. aeruginosa при болни на възраст над 6 г. с муковисцидоза*. Колирите и очният унгвент, съдържащи, тобрамицин, са ефективни при бактериални инфекции на очната ябълка и нейните придатъци, предизвикани от чувствителни към антибиотика микроорганизми.

Рискова категория за бременност: D (при парентерално приложение), В (при локално прилагане в офталмологичната практика).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжекционните разтвори тобрамицин се прилагат *мускулно и венозно* (струйно или капково). ЕД за възрастни с НБФ е 1-1,5 mg/kg. Тя се прилага през 8-12 h в продължение на 7-10 дни. При ендокардит лечението продължава 3-6 седмици. ТПК на антибиотика е 2-12 mcg/ml. При необходимост от венозна капкова инфузия ЕД тобрамицин се разрежда със 100-200 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. При УБФ тобрамицинът се прилага в зависимост от КК (табл. J5).

Таблица J5. Приложение на тобрамицин в доза 1 mg/kg i.v. (i.m.) при болни с УБФ

Серумен креатинин (mctol/l)	КК (ml/min)	Интервал на приложение (h)
110	80	8
110–168	40–80	12
176–247	25–40	18
256–327	15–25	24
335–468	10–15	36
477–636	5–10	48
>636	5	72

ДД тобрамицин за новородени е 2–3 mg/kg, а за по-големи деца – от 3 до 5 mg/kg, разделени в 2–3 еднакви ЕД, приложени мускулно или венозно през равни интервали от време.

При **хронична белодробна инфекция**, причинена от *P. aeruginosa* при пациенти над 6 г. и възрастни с муковисцидоза, **Tobi** се инхалира след пулверизиране. Препоръчителната доза е 300 mg/5 ml (=1 ампула)/12 h в продължение на 28 дни. След това се прави пауза от 28 дни и лечебният цикъл се повтаря. През 28 дни се провеждат няколко цикъла. Съдържанието на 1 ампула Tobi се изпразва *ex tempore* в ръчен пулверизатор за многократна употреба PARI LC PLUS с подходящ компресор. Всяка ЕД се прилага чрез вдишавания за около 15 min. Вместо Tobi може да се инхалира Vantobra в доза 170 mg (= съдържимото на една ампула)/12 h по същата терапевтична схема (28 дни инхалаторно лечение, 28 дни пауза и повторен курс).

Взаимодействия: Комбинирането на тобрамицин с други аминогликозиди засилва техните ото- и нефротоксични ефекти и е противопоказано. Едновременно им прилагане с фуросемид при БН повишава ототоксичния риск. Комбинирането на аминозиди с цефалоспорици или полимиксини също засилва нефротоксичния риск. При комедикация с периферни миорелаксанти нервно-мускулният блок се удължава и е възможно спиране на дишането. *In vivo* има синергизъм между бета-лактами и аминозиди, но *in vitro* съществува несъвместимост. При комбиниране на аминозиди с флуорохинолони няма потенциране, защото противомикробните им спектри се припокриват.

Нежелани реакции: Нефротоксичност, невротоксичност (невро-мускулен блок), ототоксичност, (кохлео- и вестибулотоксичност), хипотензия, лекарствена треска, главоболие, сънливост, обриви, гадене, повръщане, еозинофилия, анемия, парестезия, тремор, артралгия, слабост, сълзотечение, сърбеж в очите, оток на клепачите, кератит, задух. **Резистентност:** Ацетилазата, аденилазата и фосфорилазата са плазмид-медицирани ензими, които инактивират аминозидите. **Противопоказания:** Тежки УБФ, уремия, бременност, повишена чувствителност към аминозиди, неврит на слуховия нерв; комедикация с нервно-мускулни блокери; myasthenia gravis.

J01M Хинолони – гиразни (топоизомеразни) инхибитори

- **Нефлуорирани хинолони:** Nalidixic acid, Oxolinic acid*, Pipemidic acid*
- **Флуорохинолони:** Ciprofloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Gatifloxacin*, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin

J01MA Флуорохинолони

Флуорохинолоните са **гиразни инхибитори**. Те потискат протеиновата субединица A на топоизомеразата II (известна като ДНК гираза), отговорна за свръхспирализацията на третичната структура на ДНК. Блокират още и топоизомеразата IV. При Грам-положителните микроорганизми таргет е топоизомеразата II, а при Грам-отрицателните в по-голяма степен участва топоизомеразата IV. Действат **бактерицидно** като ефектът им е най-силен по време на деление и растеж на микроорганизмите. Флуорохинолоните имат **широк ПМС**, но при Грам-положителни инфекции по-добър терапевтичен ефект се получава с бензилпеницилин, изоксазолилпеницилини или аминозиди. Изключение прави офлоксацинът, чиято антистафилокова активност е висока.

CIPROFLOXACIN – INN (АТС код: J01MA02)

● **Cifran®** (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 10, 20 и 100 бр.). ● **Ciprofloxacin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 250 mg (оп. 30 бр.) и 500 mg (оп. 20 бр.). ● **Ciprofloxacin Auribindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки по 250, 500 и 750 mg (оп. по 8, 10, 14, 16, 20 и 100 бр.). ● **Ciprofloxacin Ecopharm®** (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки 500 mg (оп. 10, 20 и 100 бр.). ● **Ciprofloxacin Hikma®** (Hikma Farmaceutica S.A.) – разтвор за венозна инфузия 200 mg/100 ml във флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Ciprofloxacin Sopharma®** (Софарма АД) – филм-таблетки 500 mg (оп. 10 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/10 ml в стъклена ампула (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Ciprinol®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – концентрат за i.v. инфузия 100 mg/10 ml (оп. 5 бр.); инфузионни разтвори по 100 mg/50 ml, mg/100 ml и 400 mg/200 ml във флакони (оп. по 1 бр.); филм-таблетки по 250, 500 и 750 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Ciprobay®** (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10, 14, 20 и 28 бр.). ● **Ciprobay® 200** (Bayer AG Leverkusen) – разтвор за i.v. инфузия 200 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ● **Ciprobay® 400** (Bayer AG Leverkusen) – разтвор за i.v. инфузия 400 mg/200 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ● **Ciprobay XR®** (Bayer Schering Pharma AG) – таблетки с модифицирано освобождаване 500 mg (оп. 3 бр.). ● **Ciproflav® 1%** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 1% в ампули по 10 ml и флакони по 20 ml (оп. по 5 и 10 бр.). *Преди употреба концентрираните изходни разтвори се разреждат с физиологичен разтвор или 5% декстроза, като всеки 10 ml концентрат се разрежда до 50 ml. Полученият инфузионен разтвор трябва да е с концентрация под 1 mg/ml. Инфузира се капково венозно в продължение на 60 min.* ● **Ciprolon®** (Hikma Farmaceutica S.A.) – таблетки по 250, 500 и

750 mg (оп. по 10 бр.). ● **Ciprox®** (Claris Lifesciences UK Ltd.) – инфузионен разтвор съответно 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml и 400 mg/200 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Citeral®** (Алкалоид АД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 10 бр.). ▼ Ципрофлоксацин е флуорохинолон с орална бионаличност 50–85%, $t_{1/2}$ 3,5 h за възрастни с НБФ и 2,5 h за деца, СПП 16–43% и уринна екскреция в непроменен вид 30–50%. Той има добро разпределение в бъбреците, белите дробове, жлъчката, гинекологичните тъкани, простатата. Премахва ХЕБ и ликворната му концентрация при възпалени менинги достига 13–37% от тази в плазмата. ▲ **Блокира ДНК-гиразата (топоизомераза II). Действа бактерицидно** върху гентамицин-резистентните щамове на *E. coli*, ко-тримоксазол и гентамицин-резистентните щамове на *Kl. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, бета-лактамазопродуциращите щамове на *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин е значително по-активен по отношение на стрептококи (особено *Str. faecalis*), протеуси, стафилококи и серации в сравнение с еноксацин и норфлоксацин. Появява по-силна противомикробна активност срещу ентеробактерии в сравнение с ко-тримоксазола. Има **несигурен ефект спрямо вътреклетъчни микроорганизми** (*Chl. trachomatis*, *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum*). Хинолоните с пиперазинов пръстен в молекулата (ципрофлоксацин, офлоксацин, еноксацин, норфлоксацин) притежават висока антибактериална активност при рН на урината 8. Високата концентрация на ципрофлоксацин в полиморфонуклеарните левкоцити (4 до 8 пъти по-висока в сравнение с екстрацелуларната) прави ефективна антибактериалната терапия при периодонтити, причинени от важния за одонтогенните инфекции патоген *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Препаратът повлиява добре и други често срещани при хроничен пародонтит патогени, като *Eikenella corrodens*, различни щамове псевдомонас и чревни бацили.

Показания: Урогенитални (вкл. хроничен бактериален простатит), дихателни, жлъчни, СЧ (вкл. кореман тиф), дермато- и други инфекции, предизвикани от чувствителни към ципрофлоксацин микроорганизми; чума (профилактично), за предотвратяване на развитие и прогресиране на заболяване при инхалиране на антраксен бацил; за продължително лечение на остеомиелит, предизвикан от Грам-отрицателни бактерии или *S. aureus*; агресивен периодонтит, хроничен периодонтит, рефрактерен периодонтит.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално на **възрастни** се назначава от 500 до 750 mg/12 h в продължение на 7 до 14 дни. При тежки инфекции ципрофлоксацин се въвежда бавно венозно или капково от 200 до 300 mg/12 h. *Препаратът Ciprobay XR® се прилага в ДД 500 mg в 3 последователни дни при остър цистит.* За адювантно лечение на пародонтит ципрофлоксацин се приема орално се в доза 500 mg/12 h в продължение на 10 дни. В комбинация с метронидазол (500 mg на 12 h) лечебния курс продължава 7 дни. ДД за деца >14 г. е от 15 до 30 mg/kg p.o. или i.v., разделени на две ЕД през 12 h.

Взаимодействия: Подобно на повечето флуорохинолони ципрофлоксацин се метаболизира в хепатоцитите при участие на CYP1A2 и действа като ензимен инхибитор спрямо теофилина и кофеина, засилвайки техните ефекти и токсичност. Необходимо е контрол и поддържане на плазмената концентрация на теофилина в рамките на 10–30 mg/l при едновременното му приложение с ципрофлоксацин. Комедикацията с антиациди, калциеви или магнезиеви соли намалява оралната бионаличност на продукта. Това нежелано взаимодействие се предотвратява, ако ципрофлоксацин се приема 4 h преди, респ. след посочените препарати. Флуорохинолоните инхибират свързването на ГАМК с нейните рецептори в главния мозък и повишават склонността към конвулсии. Повишено внимание се изисква при използване на хинолони при болни с епилепсия, мозъчна атеросклероза или СЧ смущения.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, безапетитие, диария, понякога коремни болки; кожни обриви, епидермална некролиза, **фотосенсибилизация**; главоболие, замаяност, клонично-тонични гърчове, отпадналост; тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия (при болни с дефицит на Г6ФД), панцитопения, флебит, васкулит, псевдомембранозен колит. При опити с кучета са наблюдавани увреждания на ставния хрущял на колянната и тазобедренната става, свързани с продължително приемане на флуорохинолони. Има единични случаи на разкъсване на сухожилия (вкл. ахилесовото), главно при пациенти в старческата възраст, лекувани с ципрофлоксацин и други флуорохинолони. **Противопоказания:** Кърмене, деца <14 г., тежка бъбречна и ЧН, повишена чувствителност към хинолони; комедикация с препарати, блокиращи протеиновия синтез (напр. хлорамфеникол) или ДНК (рифампицин) поради отслабване на противомикробната активност; пациенти с дефицит на Г6ФД.

LEVOFLOXACIN – INN (АТС код: J01MA12)

● **Flexid®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 5, 7, 10, 30 и 50 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в полиетиленови сакове с обем 50 или 100 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Levalox®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 1, 5, 7, 10 и 14 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в стъклени флакони с обем 100 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Levofloxacin Adipharma®** (Адифарм ЕАД България) – филм-таблетки 500 mg (оп. 7 бр.). ● **Levofloxacin B. Braun®** (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в стъклени бутилки по 50 и 100 ml (оп. по 20 бр.). ● **Levofloxacin Beximco®** (Beximco Pharmaceuticals Ltd) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 5, 7 и 10 бр.). ● **Levofloxacin Ecopharm®** ("Екофарм Груп" АД) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 5, 7 и 10 бр.). ● **Levofloxacin Kabi®** (Фрезениус Каби България ЕООД) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в сакове с вместимост по 50 и 100 ml (оп. по 20 бр.). ● **Levofloxacin Mylan®** (Mylan S.A.S.) – разтвори за i.v. инфузия 250 mg/50 ml и 500 mg/100 ml в полиолефинови сакове с вместимост по 50 и 100 ml (оп. по 1, 5, 10, 15, 20, 30 и 50 бр.). ● **Levofloxacin Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – разтвори за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в стъклени бутилки или пластмасови сакове с вместимост 100 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Levofloxacin Sanovel®** (Sanovel Holding B.V.) – филмирани таблетки 500 mg (оп. по 5, 10, 50 и 100 бр.). ● **Levofloxacin Teva®** (Тева Фармасютикс България ЕООД) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1, 5 и 20 бр.); филм-таблетки 500 mg (оп. по 1, 2, 5, 7, 10, 30 и 50 бр.). ● **Leflox®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки 500 mg (оп. 7 бр.). ● **Levofloxan®** (Антибиотик – Разград АД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 3, 5, 7 и 10 бр.); разтвор за i.v. инфузия 5 mg/ml в стъклени флакони по 50 и

100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Levor®** ("Чайкафарма" АД) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в стъклени флакони с обем 50 или 100 ml (оп. по 5 бр.). ● **Levoxa®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 5, 7 и 20 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 5 mg/ml в сакове с вместимост 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Quinsair®** (Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.) – разтвор за инхалация 240 mg/2 ml в ампули (оп. по 4, 14, 28 и 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Tavanic®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. по 5 и 7 бр.); разтвор за i.v. инфузия 5 mg/ml в стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Vivex®** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 250 и 500 mg (оп. 5, 7, 10, 20, 30 и 50 бр.). ▼ Левофлоксацин има много добра чревна резорбция. Неговата МПК се достига 1 h след р.о. приложение. Прониква в бронхиалната лигавица, епителната покривна течност, белия дроб, кожата, меките тъкани, простатата. В ЦСТ концентрацията му представлява 15% от тази, измерена в плазмата. Има $t_{1/2}$ 6 h и СПП 50%. Само около 5% от приложената доза се метаболизира в черния дроб. Екскретира се с урината, млякото, слюнката. ▲ Левофлоксацин е S (–) енантиомер на рацемичния флуорохинолон офлоксацин. Блокира топоизомерата II и IV. Има широк бактерициден спектър, включващ следните аеробни Грам-положителни микроорганизми (*Enterococcus faecalis*, метицилин-чувствителни *Staph. aureus*, *haemolyticus* и *saprophyticus*, стрептококи от група C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), аеробни Грам-отрицателни микроорганизми (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* b+/b–, *Pasteurella multocida*, *Pr. rettgeri et vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*), анаеробни микроорганизми (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*), други микроорганизми (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*).

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Показания/Приложение: В зависимост от тежестта на инфекцията ДД се назначава орално или под форма на 30 до 60-минутна i.v. инфузия в 1 или 2 апликации на ден. Инфузиите трябва да продължат най-малко 48 до 72 h след като пациентът стане афебрилен. Необходимо е да се спазва препоръчителното време за i.v. инфузия – 30 min за 250 mg левофлоксацин и 60 min за 500 mg. При УБФ ДД се съобразява с КК. При УЧФ и при ПНВ не се налага корекция на ДД. Перорално ДД левофлоксацин се приема по време на хранене или между храненията в едно и също време. При възрастни пациенти с НБФ обикновено се препоръчват следните схеми на лечение: (1) *остър синусит* – 500 mg един път на ден в продължение на 10 до 14 дни; (2) *бактериално обострене на хроничен бронхит* – 500 mg един път на ден в продължение на 7 до 10 дни; (3) *придобита в обществото пневмония* – 500 mg един или два пъти на ден в продължение на 10 до 14 дни; (4) *пиелонефрит* – 500 mg един път дневно 7 до 10 дни; (5) *усложнени уроинфекции* – 500 mg един път на ден в продължение на 7 до 14 дни; (3) *неусложнен цистит* – 250 mg един път дневно три дни; (6) *хроничен бактериален простатит* – 500 mg един път на ден в продължение на 28 дни; (7) *усложнени инфекции на кожата и Камдмеките тъкани* – 500 mg един път на ден в продължение на 7 до 14 дни; (7) *инхалационен антракс* – 500 mg в продължение на осем седмици. (8) При вътрешболнични инфекции, причинени от *Ps. aeruginosa*, често е нужна комбинирана противомикробна терапия. *Quinsair* е показан за лечение на хронични белодробни инфекции, причинени от *Ps. aeruginosa*, при възрастни пациенти с муковисцидоза. Препоръчваната доза е 240 mg/12 h *per inhalationem*. Един цикъл на лечение е 28 дни.

Взаимодействия: Чревната резорбция на левофлоксацин намалява значително при едновременното му приложение с антиациди, съдържащи алуминиеви или магнезиеви соли, респ. с препарати, съдържащи желязни или цинкови соли. Т.Антинеопластичните лекарства намаляват серумните нива на флуорохинолоните. Хинолоните понижават серумните нива на фенитоин, дигоксин, кофеин, варфарин*, циклоспорин. Азлоцилин и циметидин* повишават серумните концентрации на хинолоните. Левофлоксацин е несъвместим с манитол и алкални разтвори (натриев хидрогенкарбонат).

Нежелани реакции: Алергични прояви (сърбеж, обрив, уртикария, бронхоспазм/диспнея; много рядко – ангиоедем, хипотензия, анафилактичен шок, фотосенсибилизация; в единични случаи – тежки булзни ерупции, токсична епидермална некролиза, *erythema exsudativum multiforme*); повдигане, повръщане, болки в корема, диспепсия; рядко – кръвава диария, псевдомембранозен колит; хипокалиемия при пациенти със ЗД; главоболие, замаяване, световъртеж, сънливост, нарушена концентрация на вниманието, нарушена способност за шофиране и работа с машини, понякога безсъние, рядко – парестезии, тремор, възбуда, обърканост, гърчове (флуорохинолоните пречат на ГАМК да се свърже с нейните рецептори), зрителни и слухови нарушения, обонятелни халюцинации, смущения във вкуса; тахикардия, хипотензия, колапс; *артралгия, миалгия, тендинит* (особено на ахилесовото сухожилие), много рядко – *ruptura tendinis* (в първите 48 h след започване на терапията, предимно при пациенти в старческа възраст); изключително рядко – рабдомиолиза; повишаване серумните нива на трансаминазите, билирубина и креатинина; много рядко – остра БН поради интерстициален нефрит; еозинофилия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия; астения, развитие на микози, фебрилитет. Понякога при лечение с левофлоксацин се наблюдава персистираща тежка диария, предизвикана от *Clostridium difficile*. Ако се подозира развитие на псевдомембранозен колит, лечението с левофлоксацин трябва да се спре. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хинолони, епилепсия, пациенти с данни за увреждания на сухожилията и/или силно изразено затлъстяване, деца <18 г., дефицит на Г6ФД.

MOXIFLOXACIN – INN (ATC код: J01MA14)

● **Avelox®** (Bayer Schering Pharma AG) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 5, 7 и 10 бр.); инфузионен разтвор 400 mg/250 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Moloxin®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 28 и 30 бр.); инфузионен разтвор 400 mg/250 ml в бутилки (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Moxi®** (Фармаконс АД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 5, 7 и 10 бр.). ● **Moxiquin®** (Alvogen IPCo S. ár. l) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 5, 7 и 10 бр.). ● **Moxistad®** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 5, 7, 10, 25 и 50 бр.). ▼ *Флуорохинолон* с добра СЧ резорбция. Отличава се с добро разпределение в горните и ДДП. Приблизително 45% от приетата доза се екскретира

с урината в непроменен вид. ▲ Моксифлоксацин има бактерицидно широкоспектрно действие, свързано с блокиране на ДНК гиразата. Той повлиява и бета-лактамоустойчиви щамове на *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и др. Притежава антихеликобактерна и известна противотуберкуозна активност. *In vitro* е активен също по отношение на вътреклетъчни инфекции, причинени от хламидии, микоплазми и легионели.

Показания: Инфекции на дихателните пътища – остър или хроничен екзацерибал бронхит, остър синусит, придобита в обществото пневмония; усложнени инфекции на кожата и кожните структури; самостоятелно или в комбинация с метронидазол за лечение на пародонтити след доказване на *Porphyromonas gingivalis*.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За етиологична терапия на нозокомиална пневмония или усложнени дерматоинфекции моксифлоксацин се инфузира венозно в доза 400 mg, един път на ден. В клинични условия пациентите преминават на перорално лечение след 4-дневни венозни инфузии при придобита в обществото пневмония и след 6 дни – при дерматоинфекция, като общата продължителност на лечението е съответно 10 до 14 дни при пневмонията и 10 до 21 дни при дерматоинфекциите. Стандартната перорална дозировка е 400 mg моксифлоксацин на ден в 1 прием. Филм-таблетките се поглъщат с достатъчно вода независимо от храненията. Лечението продължава 5 до 10 дни. Моксифлоксацин се предписва най-малко 4 h преди и 8 h след приемане на антиациди. При УБФ не е необходима промяна в дозовия режим, защото моксифлоксацин се излъчва в 60% с жлъчката и само 40% с урината. Все още клиничният опит с приложение на моксифлоксацин при УЧФ е малък. При БН не е необходима промяна в дозовия режим.

Нежелани реакции: Гадене, диария, замаяност, диспепсия, главоболие, коремни болки, повръщане, промени във вкусовите усещания. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, деца <18 г.; пациенти с дефицит на Г6ФД.

NORFLOXACIN – INN (АТС код: J01MA06)

● **Nolicin®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има оралната бионаличност 35–40%, СПП 15–20%, $t_{1/2}$ 5 h при НБФ (до 10 h при УБФ), уринната екскреция в неметаболизирана форма 30%. Концентрациите на норфлоксацин в урината и фекалиите са 10–100 пъти по-високи от тези в плазмата. ▲ Норфлоксацин действа бактерицидно широкоспектрно. Има висока активност по отношение на Грам-отрицателните микроорганизми (*E. coli*, псевдомонаси, гонококи и др).

Показания: Неусложнени уроинфекции, гонорея, бактериален гастроентерит.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: (1) За лечение на остър цистит при жени норфлоксацин се прилага орално по 400 mg/12 h в продължение на 3 до 7 дни; рецидив на цистит при жени – 400 mg/12 h в продължение на 7 до 14 дни; остра инфекция на ДПП при мъже – 400 mg/12 h в продължение на 7 до 14 дни; хроничен бактериален простатит – 400 mg/12 h в продължение на 4 до 6 седмици (и по-дълго); гонорея – 400 mg/12 h в продължение на 3 до 7 дни; бактериален гастроентерит – 400 mg/12 h ≤ 5 дни. (2) За профилактика на често повтарящи се инфекции на ДПП норфлоксацин се предписва в доза 200 mg всяка вечер в продължение на 6 мес. до няколко години; пътническа диария – 400 mg един ден преди пътуването, по време на пътуването и още 2 дни след него (но не повече от 21 дни). При КК <20 ml/min норфлоксацин се прилага в два пъти по-ниски дози.

Взаимодействия: В случай на комбинирана терапия с препарати, респ. храни, съдържащи калциеви, желязни, магнезиеви, цинкови, алуминиеви и бисмутови йони, норфлоксацинът трябва да се приема 3–4 h преди тях.

Нежелани реакции: СЧ смущения в 4,6% от случаите, кожни обриви – 0,8%, главоболие, сомнолентност, понякога – безсъние, депресия; резистентност – много рядко. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към флуорохинолони; деца <18 г. (по FDA).

OFLOXACIN – INN (АТС код: J01MA01)

● **Medofloxine®** (Medochemie Ltd) – таблетки 200 mg (оп. 10 бр.). ● **Oxacid 200®** (Ozone Lab. B.V.) – капсули 200 mg (оп. по 10 и 14 бр.). ● **Oxacid 400®** (Aegis Ltd., Кипър) – капсули 200 mg (оп. 10 бр.). ● **Ofloxin 200®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 10, 14 и 20 бр.). ● **Tarivid®** (Hoechst Pharmaceuticals Inc.) – филм-таблетки 200 mg (оп. 10 бр.). ▼ Има 90% чревна резорбция, $t_{1/2}$ 4 до 6 h, СПП 30%, много добро тъканно и вътреклетъчно разпределение и уринна екскреция 64%/24 h. Блокира ДНК гиразата. ▲ Офлоксацин е бета-лактамазоустойчив флуорохинолон с широк бактерициден спектър. Ефективен е дори по отношение на проблемни инфекции, причинени от *P. aeruginosa* и облигатни анаеробни бактерии, а също от гонококи, бета-хемолитични стрептококи, хламидии, микоплазми, *B. fragilis*, *Legionella*, *Campylobacter*.

Показания: Урогенитални инфекции; инфекции на дихателните пътища, носа, ушите, гърлото, кожата, меките тъкани, коремните органи (с изключение на бактериални ентерити).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Орално, от 200 до 400 mg/12 h.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диспепсия, абдоминални болки, диария (която рядко може да е проява на хеморагичен ентерит), псевдомембранозен колит (предизвикан от *C. difficile*); тахикардия, сърдечен арест (много рядко), отоци, сърцебиене, промени в артериалното налягане; световъртеж, безпокойство, смущения в съня, безсъние или сънливост, страх, обрканост, депресия, тремор, халюцинации, екстрапирамидна симптоматика, гърчове (в единични случаи, сърбеж, кожни обриви; промени в плазмените нива на глюкозата, порфирия; миалгия, артралгия, много рядко – рабдомиолиза, тендинит, *ruptura tendinorum*). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към офлоксацин или други

хинолони, тендинит, епилепсия, дефицит на ГбФД (при такива пациенти хинолоните може да индуцират хемолитични реакции), деца под 18 г., бременост.

J01MB Нефлуорирани хинолони

NALIDIXIC ACID – INN (АТС код: G04AB01)

● **Nelidix®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 20 и 40 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 1,2 до 2,5 h (при анурия 21 h), СПП 93–97% и уринна екскреция 60%/24 h. ▲ Действа бактериостатично предимно върху Грам-отрицателни бактерии и коки (E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, салмонели, шигели, бруцели, гоно- и менингококи).

Показания: Цистити и уретрити, СЧ инфекции, otitis media (причинен от Proteus mirabilis et vulgaris).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: На възрастни се назначава орално по 1 g/6 h или 1.5 g/8 h в продължение на 7 до 14 дни. ДД за деца над 14 г. е 25 до 50 mg/kg, разделени в 3 до 4 приема. При монотерапия бързо, понякога след няколко дни, се развива устойчивост на микроорганизмите към налидиксова киселина. Затова тя се комбинира с бета-лактами, аминоксиди, сулфонамиди, оксихинолини.

Нежелани реакции: Повръщане, безапетитие, коремни болки, диария, кожни обриви, фотосенсибилизация, артралгии и изключително рядко – кистозни изменения в костите. **Противопоказания:** КК <50 ml/min, епилепсия, чернодробни и тежки бъбречни заболявания, кърмене, деца < 14 г.

J01R Комбинирани АБС

J01RA Метронидазол-съдържащи АБС

SPIRAMYCIN & METRONIDAZOLE – INN (АТС код: J01RA04)

● **Bi-Rovamet®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки, съдържащи по 1,5 MIU спирамицин и 250 mg метронидазол (оп. 10 бр.). ● **Rodogyl®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 750 000 UI спирамицин и 125 mg метронидазол (оп. 20 бр.). ● **Rovamet®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки, съдържащи по 750 000 UI спирамицин и 125 mg метронидазол (оп. 20 бр.).

Показания: Букодентални инфекции, предизвикани от аеробни и анаеробни микроорганизми, чувствителни на спирамицин и метронидазол, като зъбни абсцеси, стоматити, афти, перимаксиларен целулит, перикоронарит, периодонтит, пародонтоза.

Приложение: (1) На възрастни се предписва по 2 таблетки/8 h, приети по време на хранене. МДД е 8 таблетки. Поради положителните данни от тестове за мутагенност за метронидазола се препоръчва терапията с Bi-Rovamet, Rodogyl и Rovamet да не продължава повече от 10 дни и в рамките на 1 г. да не се провеждат повече от 2 или 3 лечебни курса. (2) ДД за деца от 10 до 15 г. е 3 таблетки, а от 6 до 10 г. – 2 таблетки.

Нежелани реакции: Глосит, сухота в устата, стоматит, анорексия, гадене, повръщане, диария, обриви, ангионевротичен оток, дисулфирам-реакция, кафяво червено оцветяване на урината; рядко – световъртеж, обърканост, гърчове, левкопения. **Противопоказания:** Непносимост към глутен; комедикация с дисулфирам; свръхчувствителност към спирамицин, имидазоли и и/или помощното вещество колхиново червено А; първия гестационен триместър; лактация.

J01X Други антибактериални лекарства

J01XA Гликопептиди

DALBAVANCIN – INN (АТС код: J01XA04)

● **Xydalba®** (Durata Therapeutics International B.V.) – прах 500 mg във флакон за приготвяне на инфузионен разтвор. (оп. 1 бр.). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Далбаванцин е полусинтетичен гликопептиден антибиотик, който предотвратява изграждането на бактериална стена. Действа бактерицидно срещу Грам-положителни микроорганизми: Staphylococcus aureus (вкл. MRSA), Streptococcus pyogenes (и други стрептококи), ванкомицин-чувствителни ентерококи, листерии и коринебактерии.

Показания: Остри бактериални мекотъканни и дерматоинфекции при възрастни (целулит, абсцеси, раневи инфекции).

Приложение: Препоръчаната доза е 1000 mg през първата седмица от лечебния курс, последвана след интервал от 7 дни от втора доза от 500 mg. След приготвяне на разтвора далбаванцин се инфузира венозно в продължение на 30 min. Дозите се намаляват при болни с тежко УБФ.

Нежелани реакции (1 до 10%): Гадене, повръщане, обриви, сърбеж; по-рядко – Clostridium difficile колит, бронхоспазм, синдром на "червения човек", анафилактичен шок.

ORITAVANCIN – INN (АТС код: J01XA05)

●**Orbactiv®** (The Medicine Company UK Ltd) – прах 400 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. 3 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Оритаванцин е гликопептиден антибиотик с бактерицидно действие спрямо MRSA.

Показания: Остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани у възрастни (целулит, абсцес, рани).

Приложение: По 1200 mg/3 h под форма на i.v. инфузия. Поне 48 h след инфузията на оритаваинцин на пациентите не трябва да се инфузира нефракциониран хепарин.

Нежелани реакции (1 до 10%): Гадене, главоболие, алергични реакции.

TEICOPLANIN – INN (ATC код: J01XA02)

●**Planitec®** (Sandoz d.d.) – прах 400 mg за приготвяне на инжекционен (респ. инфузионен или перорален) разтвор във флакони и ампула с разтворител (оп. по 5 бр.). ●**Targocid®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – прах 400 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони и ампула с разтворител (оп. 1 бр.). ▼ След р.о. приложение тейкопланинът не се резорбира. Прилага се мускулно или венозно. Има $t_{1/2}$ 45–70 h. Метаболизира се само 3% от приложената доза; екскретира се с урината. Натрупва се в сърдечния мускул и костите. ▲ Тейкопланин инхибира синтеза на бактериалната стена. Действа бактерицидно спрямо бета-лактамазопродуциращи стафилококи (вкл. MRSA, *Staph. pyogenes*, *epidermidis* et *haemolyticus*), *S. pyogenes* et *pneumoniae*, коринебактерии, клостридии (вкл. *C. difficile*), пептострептококи, енттерококи.

Показания: Стафилококови инфекции (вкл. пневмония, емпием, сепсис, ендокардит, остеомиелит, абсцеси в меките тъкани), енттерококови коремни инфекции, катетърни инфекции. Орално се предписва при псевдомембранозен колит, причинен от *Clostridium difficile*.

Приложение: (1) На възрастни тейкопланин се прилага венозно или мускулно в доза 400 mg еднократно дневно. При тежки инфекции се прилага по 400 mg/12 h. При стафилококов ендокардит терапията продължава до 2 седмици в комбинация с аминогликозиди. Орално се предписва при псевдомембранозен колит, причинен от *Cl. difficile*. (1) На деца се прилага ДД е от 6 до 10 mg/kg i.m./i.v. в 1 апликация. МДД е 400 mg.

Нежелани реакции: Ототоксичност се среща в 0,3% от случаите, алергични реакции; синдром на “червения човек” – по-рядко в сравнение с ванкомицин, локални реакции, тромбоцитопения, нефротоксичност. **Противопоказания:** Тежка БН, свръхчувствителност към тейкопланин.

TELAVANCIN – INN (ATC код: J01XA03)

●**Vibativ®** (Clinigen Healthcare Ltd) – прах 250 и 750 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони с обем съответно 30 и 50 ml (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Телванцин е полусинетичен дериват на ванкомицин.

Показания: За лечение на нозокомиални пневмонии (вкл. при работа на климатизи), за които се предполага, че са причинени от MRSA.

Приложение: Препоръчаната доза е 10 mg/kg/24 h в продължение на 7 до 21 дни. При КК от 30 до 50 ml/min ДД е 7.5 mg/kg. Телаванцин се инфузира i.v. в продължение на 60 min. Отначло се получава изходният (концентриран) разтвор, като 250 mg субстанция се разтвори в 15 ml 5% глюкоза, физиологичен разтвор или вода за инжекции. След това определена за инфузия ДД се разрежда до 250 ml с 5% глюкоза или физиологичен разтвор.

Нежелани реакции: Микози, клостридиен колит, уроинфекции, анорексия, безсъние, депресия, конфузия, главоболие, замъглено визус, шум в ушите, глухота, стенокарден пристъп, брадикардия, конгестивна СН, констипация, диария, аминотрансферазна елевация, хепатит, сърбеж, обриви, атралгия, спиналгия, БН, отпадналост, синдром на червения човек, повишаване на INR. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, КК < 30 ml/min, пациенти на диализа, остра БН, бременност.

VANCOMYCIN – INN (ATC кодове J01XA01 и G01AX01)

●**Acviscin** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Edicin®** (Lek Pharmaceuticals d.d., Sandoz GmbH) – прах за инфузионен разтвор 1000 mg във флакони (оп. 1 бр.). ●**Vancocin CP®** („Чайкафарма“ АД) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Vancomycin-CNP®** (CNP Pharma GmbH) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Vancomycin Bendalis®** (Bendalis BG) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Vancomycin Hospira®** (Hospira UK Ltd.) – прах за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони с обем съответно по 10 и 30 ml (оп. по 1 бр.). ●**Vancomycin Kabi®** (Фрезениус Каби България ЕООД) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Vancomycin-MIP 500 mg®** и **Vancomycin-MIP 1000 mg®** (MIP Pharma GmbH) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Vancomycin Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – прах за инфузионен разтвор по 500 и 1000 mg, еквивалентни съответно на 500 000 и 1 000 000 IU във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Vancomycin Sandoz®** (Sandoz GmbH) – прах за инфузионен разтвор 1000 mg във флакони (оп. по 1, 5, 10 и 100 бр.). ▼ Ванкомицин има слаба чревна резорбция, $t_{1/2}$ 5,6±1,8 h (който се удължава при намалена бъбречна функция, затлъстяване и с възрастта), MIC₅₀ 4 mcg/ml и токсична плазмена концентрация над 80 mcg/ml. Екскретира се с урината в 79±11%. ▲ Ванкомицин инхибира изграждането на бактериална стена, нарушава пропускливостта на бактериалната мембрана и синтеза на РНК. Действа бактерицидно върху Грам-положителни микроорганизми – стафилококи (вкл. метицилин-резистентни), стрептококи, коринебактерии, енттерококи, листерии, клостридии (вкл. *C. difficile*), актиномицети.

Показания: Пневмония, емпием и абсцес на белия дроб, ендокардит, менингит, остеомиелит; абсцеси в меките тъкани, причинени от метицилин-резистентни стафилококи; псевдомембранозен колит, причинен от *Cl. difficile*. В комбинация с аминозиди се използва при ендокардит, причинен от *Enterococcus faecalis*.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) ДД ванкомицин за възрастни е 30 mg/kg. Тя се разделя на 2 до 4-едночасови венозни инфузии през 12 или 6 h. С тази ДД се постига ТПК от 5 до 15 mcg/ml. (2) При деца се препоръчват следните дозировки ванкомицин i.v. инфузионно: новородени до 7 дни – 15 mg/kg/12 h, новородени от 8 до 30 дни – 15 mg/kg/8 h, за деца над 1 мес. – 10 mg/kg/6 h. (3) При псевдомембранозен колит у възрастни ванкомицин се приема орално в доза от 125 до 500 mg/6 h, а у деца – по 10 mg/kg/6 h.

Нежелани реакции: Тромбоза при i.v. въвеждане; синдром на "червения човек" ("red man" syndrome), дължащ се на освобождаване на хистамин и цитокини при i.v. приложение; алергични обриви; загуба на слуха (при плазмена концентрация над 60 mcg/ml), нефротоксичност. **Противопоказания:** Тежка БН, свръхчувствителност към ванкомицин.

J01XB Полимиксини

COLISTIN – INN (ATC код: J01XB01)

● **Colistin Alvogen®** (Alvogen IP Co S.a.r.l.) – прах, съдържащ 1 или 2 MIU колистиметат натрий за приготвяне на инжекционен или инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ▲ Колистин (полимиксин Е) притежава свойства на катионен детергент и взаимодейства с мембранните фосфолипиди, при което нарушава структурата и функцията на клетъчната мембрана. Има бърз бактерициден ефект по отношение на аеробни Грам-отрицателните бактерии: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*. Резистентност придобиват *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.

Показания: Тежки инфекции, причинени от чувствителни към колистиметат натрий бактерии, включително инфекции на пикочните и ДДП, ако е налице резистентност към други АБС или има противопоказания за приложението им.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При деца и възрастни до 60 kg ДД е 50 000–70 000 UI, разделена в три дози (всяка през 8 h). При възрастни над 60 kg с НБФ се прилагат 1–2 MIU три пъти дневно, а при БН дозовият режим се коригира както следва: при КК 10–20 ml/min – 1 MIU на всеки 12–18 h; при КК под 10 ml/min 1 MIU на всеки 18–24 h. Колистин се разтваря до обем 50 ml с физиологичен разтвор или вода за инжекции и се прилага под форма на i.v. инфузия в продължение на 30 min. Продължителността на лечението е ≤ 5 дни. Препоръчително е проследяване на серумните концентрации на колистин, особено при пациенти с БН. Достатъчно ефективни серумни концентрации са 10–15 mg/l (≈125 до 200 IU/ml).

Взаимодействия: Риск от повишена нефро- и невротоксичност има при едновременно прилагане с аминозиди, амфотерицин В, капреомицин*, полимиксин В*, ванкомицин. Нервно-мускулната блокада се потенцира от нервно-мускулни блокери и общи анестетици, аминокликозиди, полимиксин В*.

Нежелани реакции: Нефро- и невротоксичност (лицева парастезия, мускулна слабост, вертиго, завален говор, зрителни нарушения); псевдомембранозен колит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към колистин и миастения гравис.

J01XC Стероидни АБС

FUSIDIC ACID – INN (ATC код: J01XC01) (вж. гл. D06AX)

J01XD Имидазоли

METRONIDAZOLE – INN (ATC кодове: J01XD01, G01AF01, D06BX01 и P01AB01)

● **Arilin®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Arilin kombipack®** (Dr. August Wolff) – филм-таблетки 250 mg (оп. 12 бр.) и песарии 100 mg (оп. 6 бр.). ● **Arilin Rapid®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – песарии 1000 mg (оп. 2 бр.). ● **Efloran®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – разтвор за i.v. инфузия 500 mg/100 ml в бутилки (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Flagyl®** (Санофи-Авентис България) – разтвор за i.v. инфузия 500 mg/100 ml във флакони (оп. 1 бр.); филм-таблетки 250 mg (оп. 20 бр.); песари 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Metris®** (Charis Lifesciences Ltd.) – инфузионен разтвор 0.5% по 10, 20, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Metronidazole ABR®** (Антибиотик – Разград АД) – инфузионен разтвор 500 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. 10 бр.). ● **Metronidazole Biopharm®** (Биофарм Инженеринг АД) – инфузионен разтвор 500 mg/100 ml в полипропиленов сак (оп. 1 бр.). ● **Metronidazol i.v. Braun®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 500 mg/100 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Metronidazole Fresenius®** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – инфузионен разтвор 500 mg/100 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Metrosa® 0.75%** (D06BX01) (Dr. August Wolf GmbH & Co.KG Arzneimittel) – гел 0.75% 25 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Trichomonacid®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. 20 бр.); вагинални таблетки 500 mg (оп. 10 бр.). ▼ Метронидазол е нитроимидазолово производно с добра СЧ резорбция, СПП <20%, t_{1/2} 8 h (при ХБН 21 h) и уринна екскреция в непроменен вид 20–40%. Премахва ХЕБ и при възпалени менинги ликворната му концентрация е равна на плазмената. ▲ След влизане в микробните клетки метронидазол се подлага на редукция, в резултат на която при анаероби условия се получават метаболити, които нарушава структурата на ДНК и инхибират ензимите, които я възстановяват. Той е активен по отношение *Balantidium coli*, *E. histolytica*, *T. vaginalis*, *Giardia lamblia*, облигатни анаеробни (бактерии, фузобактерии, *C. difficile*), анаеробни коки. Активен е и по отношение на *H. pylori*.

Показания: Протозойни инфекции – амевна дизентерия, симптоматична и асимптоматична трихомониаза, джиадиаза (ламблиаза), трипаномониаза; анаеробни инфекции на кожата и кожните придатъци, ЦНС (мозъчен абсцес), коремните органи (в комедикация с други АБС); тежки системни анаеробни и смесени аеробно-анаеробни инфекции; псевдомембранозен колит, свързан с орално приложение на широкоспектърни АБС; язвена болест (най-често в комбинация с амоксицилин и кларитромицин); за профилактика на анаеробни инфекции при хирургически операции (особено на коремните органи, уретерите, пикочния мехур и уретрата). **В стоматологията** – остър некротизиращ улцерозен гингивит, дентални и оро-фациални инфекции на меките тъкани (абсцеси, флегмони), причинени от орални анаеробни микроорганизми (анаеробни коки, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*). За монотерапия или в комедикация с амоксицилин, аугментин или ципрофлоксацин за лечение на пародонтит, свързан с *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Показан е при остър периостит, одонтогенен остеомиелит, системни инфекции след стоматологични хирургични интервенции (в комедикация с други антибиотици). Локално метронидазол е показан за лечение на кожни лезии и erythema rosacea.

Бременност: Има експериментални данни за *дисморфогенна активност* на метронидазола. В *in vitro* изследвания е установено, че той предизвиква *бактериални генни мутации*.

Рискова категория за бременност: С при системно приложение; В – при външна апликация.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни и деца >15 г. при *амевна дизентерия* метронидазол се прилага *орално* от 250 до 500 mg/8 h. (2) За лечение на *ламблиаза* при възрастни се приема по 250 mg/12 h в продължение на 5 дни. (3) За лечение на *трихомонаден колпит* и/или *уретрит* метронидазол се назначава орално и на двамата партньори по 250 mg/12 h в 6 последователни дни. На жените се предписва допълнително и по 1 вагинална таблетка от 500 mg на ден или един песаир Arilin rapid от 1000 mg. Той се поставя най-добре вечер, дълбоко във влагалището. Метронидазол може да активира латентна кандидоза. (4) При *псевдомембранозен колит* на възрастни той се назначава по 250 до 500 mg 3–4 пъти дневно за 10 до 14 дни; на деца под 15 г. ДД е 20 до 40 mg/kg, разделена на 4 приема, като МДД е 2 г. (5) При *анаеробни инфекции* у възрастни се прилага под форма на венозни инфузии с продължителност около 1 h. Лечението започва с натоварваща доза 15 mg/kg. След това през интервали от 6 h се провеждат едночасови инфузии с доза 7,5 mg/kg. МДД метронидазол i.v. капково за възрастни е 4 г. За деца ЕД метронидазол i.v. капково е 7,5 mg/kg, а МДД е 30 mg/kg. (6) За *профилактика на анаеробни инфекции* при възрастни препаратът се влива венозно капково 30–60 min преди операцията в доза 15 mg/kg и 6 до 12 h по-късно – в 2 пъти по-малка доза. (7) При пародонтоза с наличие на *Actinobacillus actinomycetemcomitans* се прилага орално (250 mg 3 пъти дневно) в комедикация с амоксицилин (375 mg 3 пъти дневно) в продължение на 7 дни. Може да се комбинира с ко-амоксиклав или ципрофлоксацин. (8) Под форма на *кожен унгвент, гел или пана* метронидазол се прилага за локално лечение на трудно заздравяващи рани и трофични язви. (9) За локално лечение на на папулопустули, свързани с розацея. На възрастни се прилага 2 пъти на ден в продължение на 4 седмици, като върху засегнатите участъци се нанся тънък слой от гела.

Взаимодействие: Метронидазол е ензимен инхибитор (слабо на CYP2C8/9 и умерено на CYP3A4). Той повишава плазмените концентрации на лекарства, субстрати на тези изoenзими (бензодиазепини, калциеви антагонисти, циклоспорин, силденафил, тацролимус и др.). Поради тази причина не се прилага комбинирано с някои бензодиазепини като мидазолам и триазолам, цизаприд, ергоалкалоиди, ловастатин, симвастатин. Засилва токсичността на алкохола (дисулфирам-реакция) и на литиевите препарати, увеличава активността на оралните антикоагуланти. Ефекта на метронидазол се намалява при комедикация с ензимни индуктори като фенитоин и фенобарбитал. В комбинация с амоксицилин, кларитромицин или тетрациклин повлиява *H. pylori*.

Нежелани реакции: Метален вкус в устата, световъртеж, главоболие, парестезии, артралгия, обща слабост, атаксия, депресия, нарушения на съня, повишена възбудимост, епилептиформни гърчове (при продължителна терапия), *дисулфирам-реакция* (при консумация на алкохол), преходна левкопения, кожни обриви, парене в областта на уретрата; развитие на *резистентност* особено по отношение на *H. pylori* щамове. При продължително приложение на метронидазол във високи дози в опити върху *мишки* е наблюдаван *канцерогенен ефект*. При КК <10 ml/min се препоръчва 50% от обичайната ДД, разделена на 2 ЕД през 12 h. **Противопоказания:** Заболявания на кръвотворния апарат, органични заболявания на ЦНС, повишена чувствителност към метронидазол; смесване на препарата с други инфузионни разтвори в една банка; консумация на алкохол, първи триместър на бременността (поради канцерогенно действие, установено при плъхове). С повишено внимание и в по-ниски дози трябва да се прилага при чернодробна и БН.

TINIDAZOLE – INN (АТС кодове: J01XD02 и P01AB02)

● **Fasigyn®** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки 500 mg (оп. 4 бр.). ● **Tinidazol Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. 4 бр.). ▼ След орално прилагане тинидазол се резорбира бързо от СЧТ. МПК се измерва след 2 h. Разпределя се в терапевтични концентрации в тъканите. Премахва ХЕБ. Отделя се в кърмата. С плазмените протеини се свързва в 12%. Има $t_{1/2}$ 13 h. Метаболизира се частично в черния дроб. Излъчва се предимно с урината (главно непроменен) и в по-малка степен – с фекалиите. ▲ Тинидазол е нитроимидазолово производно. Той нарушава структурата и *инхибира синтеза на ДНК*. Повлиява *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Eutamoeba histolytica* и анаеробни бактерии (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Показания: Трихомониаза; неспецифични вагинити; джиадиаза (ламблиаза); чревна амебиаза; постоперативни анаеробни инфекции; *остър улцерозен гингивит*.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. При *трихомониаза* тинидазол се назначава *еднократно орално* на двамата партньори, като дозата за възрастни е 2 г, а за деца – от 50 до 75 mg/kg. За лечение на *амевна дизентерия* той се прилага 5 дни по 600 mg/12 h. За лечение на анаеробни инфекции на възрастни тинидазол се прилага по 2 г в един прием през първия ден и по 1 г/24 h

в един или два приема в продължение на 5–6 дни. При улцерозни гингивити на възрастни се прилага 2 g тинидазол еднократно. Таблетките се приемат по време на хранене или след хранене.

Нежелани реакции: Ксеростомия, горчив вкус в устата, анорексия, гадене, повръщане, диария; главоболие, умора; алергични прояви (сърбеж, кожни обриви, уртикария); потъмняване на урината; рядко – левкопения. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, заболявания на кръвотворния апарат, консумация на алкохол.

J01XE Нитрофурани

NITROFURANTOIN* – INN (АТС код: J01XE01). ▼ *Нитрофураново производно с $t_{1/2}$ 40 min, СПП 40% и денонощна уринна екскреция в непроменен вид 40%.* ▲ Представлява акцептор на водород, инхибира дехидрогеназните системи в микроорганизмите. Повлиява Грам-положителни и Грам-отрицателни коки и бактерии, някои хламидии, ламблии, трихомонаси. В кисела среда и висока концентрация има бактерициден ефект, а в алкална среда и ниска концентрация – бактериостатичен ефект.

Показания: Инфекции на горните и ДПП, предизвикани от *P. vulgaris*, *E. coli*, клебсиели, ентеробактерии, псевдомонаси, *A. aerogenes*, шигели, салмонели; *S. albus*, *aureus* et *pyogenes*; *S. pyogenes*.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение. Оралната ДД за възрастни е 5 mg/kg, разпределена в 3 приема. Лечението продължава 7 до 10 дни. С развора се прави инстилация на пикочния мехур, като за целта 1 ампула се разрежда 10 пъти (до 200 ml) с физиологичен разтвор.

Нежелани реакции: Повръщане, анорексия, кафяво оцветяване на урината, полиневрит, обриви, хиперпирексия, хемолитична анемия у лица с дефицит на Г6ФД. **Противопоказания:** КК <50 ml/min.

J01XX Други антибактериални средства

BACITRACIN – INN (АТС код: J01XX10) (вж. гл. D06AX)

DAPTOMYCIN – INN (АТС код: J01XX09)

● **Cubicin®** (Novartis Europharm Ltd.) – прахообразен лиофилизат по 350 и 500 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Daptomycin Hospira®** (Hospira UK Ltd.) – прахообразен лиофилизат по 350 и 500 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Cubicin е антибиотик, изолиран от *Streptomyces roseosporus*. Той вероятно се свързва с бактериалната мембрана на Грам-положителните микроорганизми. Това предизвиква загуба на мембранен потенциал, което се последва от инхибиране на биосинтеза на ДНК, РНК и протеини и предизвиква бактериална клетъчна смърт.

Показания: Лечение на инфекции, причинени от *S. aureus* (кожни, мекотъканни, десностранен ендокардит, бактериемия). При смесени инфекции (причинени от анаеробни или Грам-отрицателни бактерии). Даптомицин трябва да се прилага в комбинация с подходящи АБС.

Приложение: *Ex tempore* Cubicin се разтваря със 7 или 10 ml физиологичен разтвор до получаване на изходен разтвор 50 mg/ml. Флаконът трябва да се завърти, за да се осигури пълно овлажняване на продукта, и след това да се остави 10 min, за да се разтвори добре. ДД се инжектира бавно венозно в продължение на 2 min или под форма на венозна инфузия (с физиологичен разтвор) за 30 min. ДД даптомицин е 4 до 6 mg/kg, като терапията продължава 7–14 дни. даптомицин се свързва силно с белодобния сърфактант, което го прави неподходящ за лечение на пневмонии.

Нежелани реакции: Промени в артериалното налягане, отоци, сърдечна недостатъчност, SV тахикардия; главоболие, безсъние, замаяност, безпокойство, обърканост, световъртеж, парестезия; хипокалиемия, хипергликемия, хиомангезиemia, повишени серумни бикарбонатни нива; констипация, гадене, диария, повръщане, абдоминални болки, стоматит, намаляване на апетита, флатуленция; анемия, левкопения, тромбоцитопения, повишаване стойностите на INR; повишаване серумните нива на чернодробните ензими и на алкалната фосфатаза, жълтеница; повишаване креатинина, артралгия, миалгия, мускулна слабост; БН; диспнея; свръхчувствителност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, кърмене, деца.

FOSFOMYCIN – INN (АТС код: J01XX01)

● **Fosfomycin Zentiva®** (Zentiva k.s.) – гранули 3 g за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Monural®** („Анджелини Фарма България“ ЕООД) – прах 3 g в саше, съдържаща фосфомицин под форма на добре абсорбируема трометамолова сол (оп. по 1 и 2 бр.). ▼ Фосфомицин има орална бионаличност от 34 до 58%, СПП < 3%, $t_{1/2}$ от 4 до 8 h при НБФ и до 50 h при БН (КК <10 ml/min), МПК 20–30 mcg/ml, T_{max} – 2 h и Vd 2 l/kg. Предимство на фосфомицина в сравнение с други АБС са неговите изключително високи уринни концентрации: той се екскретира почти 100% неметаболизиран с урината в продължение на 48 h. Незначителна част от приложената доза фосфомицин се екскретира с кърмата. ▲ Фосфомицин е дериват на фосфоновата киселина, който потиска началния етап в синтеза на бактериалната стена и действа бактерицидно широкоспектърно върху следните патогенни аероби: стафилококи, пневмококи, гонококи, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae*, някои щамове *P. aeruginosa*, индолнегативни протеуси и *Providencia*. *B. fragilis* и анаеробните Грам-негативни коки са резистентни към този лекарствен продукт.

Показания: Остри неусложнени инфекции на ДПП у жени и деца над 12 г.; профилактика на инфекции на ДПП при диагностични или хирургически процедури при възрастни мъже и жени.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Фосфомицин се приема на гладно (2–3 h след хранене с цел да се повиши чревната му абсорбция) за предпочитане преди лягане, като съдържимото на едно саше се разтваря предварително в 90–120 ml хладка вода. (1) Препоръчаната доза при остри неусложнени инфекции на ДПП у жени и при деца над 12 г. е еднократно 3 g (= съдържимото на едно саше). (2) За профилактика на инфекции на ДПП при диагностични или хирургически процедури на ДПП при възрастни мъже и жени фосфомицин се предписва двукратно: първата доза от 3 g се приема 3 h преди съответната процедура, а втората (също 3 g) – 24 h след процедурата.

Взаимодействия: В условия *in vitro* е доказан синергизъм на фосфомицин с цефалоспорици, пеницилици, аминогликозиди, тетрациклици и еритромицин*.

Нежелани реакции: <1% – главоболие, обриви, диария (2 до 8% от случаите), гадене, повръщане, безапетитие; <1% – замаяност, сънливост, отпадналост, сърбеж. **Противопоказания:** КК <10 ml/min.

LINEZOLID – INN (АТС код: J01XX08)

● **Grampozimide®** (Synthon BV) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в инфузионен сак с вместимост 300 ml (оп. по 1, 2, 5, 10, 20 и 25 бр.). ● **Linestad®** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – инфузионен разтвор 600 mg/ 300 ml в инфузионен сак (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Linezolid Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в пластмасови сакове с обем 300 ml (оп. по 1, 2, 3, 5, 6, 10, 20 и 25 бр.). ● **Linezolid KRKA®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.); инфузионен разтвор 600 mg/300 ml в сакове (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Linezolid Polpharma®** (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – инфузионен разтвор 600 mg/300 ml в инфузионен сак (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Linezolid Sandoz®** (Sandoz d.d.) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в инфузионен сак с вместимост 300 ml (оп. по 1, 2, 5, 10, 20 и 25 бр.). ● **Linezolid Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в пластмасови сакове с обем 300 ml (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Pneumolid®** (Alvogen IP Co S.á.r.l.) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в инфузионен сак с вместимост 300 ml (оп. по 1, 2, 5, 10 и 25 бр.). ● **Zolid®** ("Тева Фармасюткиълс България" ЕООД) – инфузионен разтвор 2 mg/ml в едно- или двупортов инфузионен сак с вместимост 300 ml (оп. по 1, 10 или 30 бр.). ● **Zyvoxid®** (Pfizer Enterprises SARL) – филм-таблетки 600 mg (оп. 10 бр.); инфузионен разтвор 2 mg/ml в инфузионни сакове с вместимост 100 и 300 ml (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ След р.о. приложение линезолид има бърза и почти пълна резорбция (повлияваща се незначително от храната), $t_{1/2}$ 6 h, уринна екскреция в непроменен вид 30–55%. ▲ Линезолид е производно на оксазолидинона. Той се свързва с 50S рибозомната субединица и потиска протеиновия синтез предимно на Грам-положителните микроорганизми. Действа бактериостатично спрямо стафилококи (вкл. MRSA), стрептококи и ентерококи и бактерицидно спрямо пневмококи. Повечето Грам-отрицателни микроорганизми са резистентни към линезолид, но много облигатни анаероби (напр. *C. difficile*) са чувствителни.

Показания: Нозокомиална пневмония, други пневмонии, усложнени мекотъканни и дерматоинфекции, метицилин-резистентен стафилококов остеомиелит.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално или i.v. инфузионно линезолид се прилага в доза от 400 до 600 mg/12 h. По време на терапията трябва ежеседмично да се изследва ПМК.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, главоболие; милеосупресивен ефект (особено при УБФ), потенциране на хипертензивния ефект на МАОИ.

METHENAMINE (АТС код: J01XX05)

● **Acne out active®** (Biotrade Co) – лосион 60 ml в флакон (оп. 1 бр.). ● **Acne out cleanser®** (Biotrade Co) – почистващ лосион във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). ● **Acne out cream®** (Biotrade Co) – крем 25 ml (оп. 1 бр.). ▼ Препаратът съдържа метенамин (хексаметилентетрамин), който при външно приложение прониква в епидермиса, разграждайки се до амоняк и формалдехид. Не се резорбира и не прониква в системното кръвообращение. ▲ Метенаминът инхибира образуването на свободни мастни киселини в себума. Действа бактерицидно по отношение на *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*.

Показания: Acne vulgaris.

Приложение. Лосионът се прилага при папуло-пустулозни форми на acne vulgaris. Обикновено се започва с 5 до 6 приложения дневно и след 3 или 4 дни се преминава на 2 приложения дневно. Лечението продължава от 4 до 6 мес. Кремът се прилага при папулозни или комедонни форми на acne, а почистващият лосион е предназначен за ежедневно почистване на лицето при нормална и мазна кожа.

Противопоказания: Повишена чувствителност към метенамин.

NITROXOLINE – INN (АТС код: J01XX07)

● **Nitroxolin-MIP forte®** (MIP Pharma GmbH) – меки капсули 250 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ▼ Нитроксолин е оксихинолиново производно с бърза и почти пълна чревна резорбция. Има t_{max} 1-1,5 h, СПП 10% и $t_{1/2}$ 2 h. Екскретира се предимно с урината. Бактериологично активни уринни концентрации се достигат след 1 до 2 h. При екстремни условия (напр. в сауна) и в по-високи ДД малка част от нитроксолина, който има интензивно жълт цвят, може да се излъчи с потта. Нитроксолин блокира РНК полимеразата. В терапевтични концентрации има бактерициден ефект спрямо много Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, предизвикващи инфекции на пикочните пътища. Освен това повлиява микоплазми (*M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) и микотични патогени от рода *Candida*. Променлива резистентност към този антибактериален продукт имат *Enterococcus spp.*, *Serratia spp.* и *Acinetobacter spp.* Резистентни към нитроксолин са *Pseudomonas* spp. В субинхибиторни концентрации той потиска бактериалната адхезия. Тъй като адхезията е основен и начален етап на инфекциите на пикочните пътища, това прави препаратът подходящ за лечение и профилактика на рецидиви.

Показания: Уретерит, цистит, уретрит.

Приложение: При *остър уретерит, цистит и уретрит* на възрастни и деца > 14 г. се приема по 250 mg/8 h в продължение на 10 до 14 дни. При *хронични уроинфекции и за профилактика на рецидиви* нитроксалин се прилага един път на ден в доза 250 mg в продължение на 1–2 мес. Капсулите се приемат преди основните хранения или 2 h след тях.

Нежелани реакции: Сравнително често – гадене, повръщане, диария с транзитoren характер; рядко – зачервяване, обрив, тромбоцитопения; в много редки случаи – главоболие, световъртеж, несигурна походка; безопасно *временно оцветяване на кожата*, косата и ноктите в *жълт цвят* (поради частична екскреция на нитроксалин с потта). Помощните вещества (соево масло и оцветителят E112) в редки случаи може да предизвикат тежки алергични реакции.
Противопоказания: Свръхчувствителност към нитроксалин, соево масло, оцветител E124, тежки чернодробни или бъбречни увреждания, кърмене.

SPECTINOMYCIN – INN (ATC код (J01XX04)

● **Kirin®** (Medochemie Ltd.) – прах за инжекционен разтвор във флакони по 2000 mg, плюс 3.2 ml разтворител.
● **Trobicin®** (Pfizer Europe MA EEIG) – прах 2 g за инжекционен разтвор във флакони плюс разтворител 3.2 ml (оп. 1 бр.). Аминоциклитолов дериват, близък по структура на аминозидите. Продуцира се от *Streptomyces spectabilis*. ▼ Има незначително протеиново свързване и почти цялата приложена доза се екскретира в непроменен вид с урината в продължение на 48 h. ▲ Спектиномицин е *аминоциклитолово производно* със сходна на аминозидите структура. Той се свързва с 30S субединицата на рибозомите и потиска протеиновия биосинтез на Грам-отрицателни бактерии и коки (особено гонококи).

Показания: Неусложнена гонорея като алтернатива на препаратите цефтриаксон, цефуроксим, ципрофлоксацин, офлоксацин.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: За лечение на *остра неусложнена гонорея* спектиномицинът се инжектира *еднократно мускулно* в доза 2 g.

Нежелани реакции: Уртикариални обриви, треска, замаяност, повръщане, болка в мястото на инжектиране. Около 9% от изолираните в Тайланд щамове гонококи са резистентни към антибиотика.

TEDIZOLID PHOSPHATE – INN (ATC код: J01XX00)

● **Sivextro®** (Cubist Ltd) – филмирани таблетки 200 mg и концентрат за инфузионен разтвор 200 mg (оп. по 6 бр.). ▲ Подобно на линезолид препаратът тедизолид е *производно на оксализидинона*. Потиска протеиновия синтез. Действа бактериостатично спрямо стафилококи (вкл. MRSA), стрептококи и ентерококи. Неговата *in vitro* активност по отношение на MRSA и ентерококи е от 4 до 16 пъти по-висока в сравнение с тази на линезолид.

Показания: Остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани при възрастни.

Приложение: По 200 mg/24 h орално или под форма на венозна инфузия в продължение на 6 дни.

Нежелани реакции (с честота 1 до 10%): Гадене, повръщане, диария, главоболие, замаяност, световъртеж.

J02 АНТИМИКОТИЦИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

☞ Микозите се причиняват от гъбички (фунги). Гъбичките са еукариоти, поради което имат ригидна хитинова клетъчна стена и ергостеролова клетъчна мембрана. Различават се повърхностни и дълбоки микози. Първите засягат кожата, космите, ноктите и видимите лигавици, а вторите – подкожната тъкан и вътрешните органи.

❶ **Повърхностните микози** засягат кожата, космите, ноктите и видимите лигавици. Те се разделят на дерматофитии и кандидози. Дерматофитиите се причиняват от дерматофити (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), които паразитират в кератин-съдържащите тъкани. *Candida albicans* е най-честият причинител на кандидози на кожата и лигавиците.

❷ **Дълбоките микози** засягат подкожната тъкан и вътрешните органи и се причиняват от дрожди (системна кандидоза, криптококоза, геотрихоза), диморфни гъбички (хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидоза, бластомикоза, споротрихоза) и филаментни гъбички (аспергилоза). Ендемичните микози (хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза) представляват сериозен терапевтичен проблем в някои географски области. У имуносупресирани пациенти нерядко се развиват опортюнистични микози като криптококов менингит и аспергилоза.

❸ **Опортюнистични микози.** При имуносупресирани пациенти (болни от СПИН, неоплазми, след трансплантации) е възможно развитие на *опортюнистични гъбични инфекции* като орофарингеална кандидоза, криптококов менингит и аспергилоза.

❹ **Ендемични микози.** Те включват хистоплазмоза, бластомикоза и кокцидиоидомикоза. Представляват сериозен социалноздравен проблем за някои географски области.

I. Антимикотици, увреждащи ергостероловия биосинтез и нарушаващи пропускливостта на клетъчната мембрана

- **Имидазоли:** Butaconazole, Clotrimazole, Econazole, Ketoconazole, Miconazole
- **Триазоли:** Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole
- **Алиламини:** Terbinafine, Naftifine
- **Морфолини:** Amorolfine*
- **Тиокарбамати:** Tolciclate*, Tolnaftate*
- **Субституирани пиридони:** Ciclopirox
- **Полиенови антибиотици:** Amphotericin B*, Nystatin

II. Антимикотици, инхибиращи синтеза на нуклеинови киселини: Flucytosine*

III. Антимикотици, увреждащи клетъчната стена

- Инхибитори на синтеза на бета-D-гликана (ехинокандини): Caspofungin, Micafungin*
- Антимикотици, потискащи хитиновия синтез: Griseofulvin*

J02A Антимикотици за системно приложение

J02AA Антибиотици

AMPHOTERICIN B* – INN (АТС код: J02AA01) – кристален прах 50 mg (оп. 1 бр.). ▼ Амфотерицин е полиенов антимикотик, продуциран от *Streptomyces nodosus*, с $t_{1/2}$ от 18 до 24 h, СПП >90% и 5% уринна екскреция. ▲ Той се свързва с ергостерола в мембраните на гъбичките и повишава тяхната пропускливост; през гъбичните мембрани изтичат калиеви йони и глюкоза. Амфотерицин има *фунгициден* ефект по отношение на кандиди, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Sporotrichum schenckii*, аспергилуси.

Показания: Дълбоки системни микози (бластомикоза, кокцидиоидомикоза, криптококоза, хистоплазмоза, хронични грануломатозни дисеминирани форми на кандидоза).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Субстанцията във флаконите се разтваря *ex tempore* с приложени разтворител, след което се разрежда с 5% 500 ml разтвор на глюкоза. Получените разтвори на амфотерицин се инфузират венозно в продължение на 4–6 h, като на ден се прави само една инфузия. По време на всяка инфузия пулсът и т.т. трябва да се мониторира през 30 min. Най-малко 6 h преди първата инфузия задължително се изпитва поносимостта на болния с 1 mg амфотерицин, който се инфузира по описания начин в продължение на 4–6 h. Ако пациентът покаже добра поносимост, първия ден се въвеждат венозно капково 5 mg амфотерицин, разтворен в 5% 500 ml глюкоза. При добра поносимост ДД се увеличава с 5 mg до достигане на 0,5 до 1 mg/kg. По-големи ДД не се препоръчват. Курсът на лечение е 6–12 седмици.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, втрисане, дизелектролитемия (хипокалиемия и др.), ЕКГ промени; нормохромна нормоцитна анемия, свързана с известна костно-мозъчна депресия; флебитогенен ефект. При *предозиране* на амфотерицин може да се наблюдава вазоконстрикция на бъбречните съдове, тубуларни увреждания с ацидоза и остра БН. Описаните токсични ефекти са обратими, ако се диагностицират рано и ДД се намали или лечението напълно спре. Съществуват клинични данни, че токсичността на амфотерицина значително намалява, ако той се прилага в комбинация с флуцитозин. В този случай се използват ниски ДД амфотерицин (0,3 mg/kg). **Противопоказания:** Бъбречна или ЧН, нарушения в кръвотворенето, ЗД, повишена чувствителност към амфотерицин.

GRISEOFULVIN* (вж. гл. D01BA)

NYSTATIN (вж. гл. D01AA)

J02AB Имидазоли

KETOCONAZOLE – INN (вж. гл. D01AC)

MICONAZOLE – INN (вж. гл. D01AC)

J02AC Триазоли

FLUCONAZOLE – INN (АТС код: J02AC01)

● **Diflucan®** (Pfizer Europe EEIG) – капсули по 50 mg (оп. 7 бр.) и 150 mg (оп. 1 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 2 mg/ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Diflazon®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – разтвор за i.v. инфузия 200 mg/100 ml във флакон (оп. 1 бр.); капсули по 50, 100, 150 и 200 mg (оп. по 7, 10, 20 и 28 бр.). ● **Exomax®** (Claris Lifesciences Ltd) – разтвор за инфузия с концентрация 2 mg/ml в бутилки по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Fluconazole Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – капсули по 50 mg (оп. по 7, 8, 10 и 30 бр.) и 100 mg (оп. 8 и 16 бр.), 150 mg и 200 mg (оп. по 7, 10 и 30 бр.). ● **Flucoric®** (Екофарм Груп АД) – капсули 150 mg (оп. 1 бр.). ● **Fungocap®** (Антибиотик Разград АД) – капсули по 50, 100 и 150 mg (оп. по 10 и 20 бр.); инфузионен разтвор с концентрация 2 mg/ml във флакони по 50, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Fungolon®** („Актавис“ ЕАД) – капсули по 50 mg (оп. по 4 и 8 бр.), 100 mg (оп. 16 бр.) и 150 mg (оп. 16 бр.); инфузионен разтвор с концентрация 2 mg/ml във флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Fungolon Stop®** (Actavis Group PTC ehf) – капсули 150 mg (оп. по 1 бр.). ● **Infusiflux®** (Hikma Farmaceutica S.A.) – инфузионен разтвор 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1, 5, 7, 10, 20 и 50 бр.). ● **Kandizol®** (Нобел Фарма ЕООД) – капсули 150 mg (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Medoflucon® 50** (Medochemie Ltd) – капсули 50 mg (оп. 7 бр.). ● **Medoflucon® 150** (Medochemie Ltd) – капсули 150 mg (оп. 1 бр.). ● **Medoflucon® 200** (Medochemie Ltd) – капсули 200 mg (оп. 1 бр.). ● **Mycomax® 150** (Zentiva a.s.) – капсули 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Mycomax® 200** (Zentiva a.s.) – капсули 200 mg (оп. 7 бр.). ● **Mycosyst®** (Gedeon Richter PLC) – капсули 150 mg (оп. по 1, 2 и 4 бр.). ▼ Флуконазол има 90% орална бионаличност, СПП 12%, $t_{1/2}$ 30 h и уринна екскреция в непроменен вид 80%. Премахва ХЕБ и ликворните му концентрации представляват 70–80% от тези в плазмата. Флуконазоловият клирънс корелира с КК и при нарушена бъбречна функция ДД трябва да се намали. Флуконазол потиска синтеза на ергостерол в клетъчната мембрана на кандиди (особено *C. albicans*), *Cryptococcus neoformans* и др. *Резистентни са* *Candida crusei*, *Aspergillus* и дерматофити.

Показания: Орофарингеални и езофагеални кандидози у имунокомпрометирани пациенти при малигнени заболявания и СПИН; атрофични букални кандидози, вагинална кандидоза; остър криптококов менингит; за предотвратяване развитието на кандидоза у пациенти с костно-мозъчна трансплантация; кандидози на СЧТ, перитонеума и пикочните пътища.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При *орофарингеална кандидоза при възрастни* (вкл. атрофична букална кандидоза, свързана със зъбни протези) първият ден флуконазол се приема в ДД 200 mg, а следващите 13–14 дни – по 100 mg/24 h. При *езофагеална кандидоза* се започва с 200 mg първият ден и се продължава с ДД 100 mg през следващите 20 дни (обикновено тук се включват 14 дни лечение след отзвучаване на клиничната симптоматика). При *системна кандидоза* лечението продължава 28 дни: I ден – 400 mg флуконазол; от II до XXVIII ден – по 200 mg/24 h. При *вагинална кандидоза* препаратът се прилага еднократно в доза 150 mg. Лечението на *острия криптококов менингит* започва с 400 mg флуконазол, приет орално I ден. През следващите дни препаратът се прилага ежедневно в ДД 200 mg. Лечението е многомесечно и се прекратява 10–12 седмици след като изследването на микробната ликворна култура на пациента покаже негативен за присъствие на кандиди резултат. За *предотвратяване развитието на кандидоза у пациенти с костно-мозъчна трансплантация* флуконазол се предписва орално в ДД 400 mg. Профилактиката продължава 10 дни: 3 дни преди неутропенията и 7 дни след като броя на неутрофилите се повиши над 1000 клетки/mm³. Изходният концентриран разтвор (2 mg/ml) разтвор на флуконазол се разрежда с 20% глюкоза, натриев гидрокарбонат или разтвор на Рингер и се инфузира венозно със скорост 10 ml/min, разреден с 20% глюкоза, натриев гидрокарбонат, разтвор на Рингер и др. За лечение на *кандидоза на СЧТ* флуконазол се инфузира i.v. в ДД 100 mg, *пикочните пътища* – 100 до 200 mg и *перитонеума* – 200 до 400 mg. (2) При *деца* се препоръчват следните дозировки флуконазол р.о.: *орофарингеална кандидоза* – I ден по 6 mg/kg; от II до XIV ден – по 3 mg/kg; *езофагеална кандидоза* – I ден по 6 mg/kg; от II до XXI ден – от 3 до 12 mg/kg/24 h; *системна кандидоза* – от 6 до 12 mg/kg в продължение на 28 дни; *криптококов менингит* – I ден по 12 mg/kg; след това ежедневно от 6 до 12 mg/kg продължително време. Лечението се прекратява 10–12 седмици след негативизиране на ликворната култура за наличие на кандиди.

Взаимодействия: Флуконазол инхибира CYP3A4 и 2C. Той засилва НЛР на кумариновите антикоагуланти, СУП, теофилина, фенитоина, терфенадина, циклоспорина и зидовудина. Може да дискредитира хормоналната контрацепция. При комедикация с циметидин* плазмената концентрация на флуконазол се понижава с 13%, а с хидрохлоротиазид – с 41%. При едновременно приложение на флуконазол и кумаринови антикоагуланти РТ се увеличава с 12%. Ензимният индуктор рифампицин понижава плазмените концентрации на флуконазол.

Нежелани реакции: СЧ смущения (болки, флатуленция, диария); чернодробни увреждания (холестаза, цитолиза), бъбречни и хематологични нарушения при имunosупресирани болни (например при СПИН, неоплазми). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към флуконазол или други имидазолови и триазолови антимицитици; комедикация с цизаприд* (поради проява на кардиотоксичност).

ISAVUCONAZOLE – INN (ATC код: J02AC00)

● **Cresemba®** (Basilea Medical Ltd) – капсули 100 mg (оп. 14 бр.); прах 200 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представява *триазолов антимицитик*, който *нарушава биосинтеза на ергостерол* в гъбичните мембрани.

Показания: Възрастни с инвазивна аспергилоза; мукормикоза у болни, при които амфотерицин В е неподходящ.

Приложение: Cresemba се прилага в едни и същи ДД орално или под форма на i.v. инфузия, като продължителността на лечението се определя според клиничния отговор. В първите 48 h терапията започва с 200 mg/8 h. След това продължава с ПД от 200 mg/24 h. По време на самото лечение е възможно да се превключва от орално на парентерално приложение на продукта.

Нежелани реакции: Абнормални чернодробни тестове, повдигане, затруднено дишане, коремна болка, диария, главоболие, кожен обрив, хипокалиемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Cresemba, комедикация с други антимицитици или с високи ДД ритонавир, силни ензимни индуктори на CYP3A4/5, пациенти с наследствен скъсен QT синдром и ритмни проблеми.

ITRACONAZOLE – INN (ATC код: J02AC02)

● **Fungofunal®** (Sandoz d.d.) – капсули 100 mg (оп. по 4, 6, 7, 8, 14, 15, 28 и 30 бр.). ● **Itraconazole** (Адифарм ЕАД) – капсули 100 mg (оп. по 4, 5 и 15 бр.). ● **Itraconazol Fungizol®** (Universal Farma S.L.) – капсули 100 mg (оп. по 4, 6, 7, 15, 16, 18, 28, 20 и 60 бр.). ● **Orungal®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – капсули 100 mg (оп. по 4 и 15 бр.); разтвор за перорално приложение 1% 150 ml във флакон (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка от 10 ml). ▼ Итраконазол е антимицитик с t_{1/2} 1–1,5 дни и СПП 99,8%. Концентрациите му в кератиновия слой на кожата са 3–4 пъти по-високи в сравнение с тези в плазмата. Той се задържа в кожата в терапевтични концентрации 2–4 седмици след спиране на едномесечната терапия. Неговите тъканни концентрации в белите дробове, бъбреците, черния дроб, стомаха, далака, костите и скелетните мускули са 2–3 пъти по-високи в сравнение с плазмените. Продуктът се натрупва във влагалището в терапевтични концентрации. ▲ Итраконазол *уврежда синтеза на ергостерол*, представляващ основен компонент на клетъчната гъбична мембрана. Антимицитичният му *спектр* обхваща Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum, Cryptococcus neoformans, Candida spp., Pityrosporum spp., Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaeae spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis.

Показания: За *краткотрайна терапия* на кандидозни вулвовагинити, pityriasis versicolor, дерматомикози, гъбичен кератит и орална кандидоза; за *продължителна терапия* на системна аспергилоза и кандидоза, криптококоза (вкл.

криптококов менингит), хистоплазмоза, споротрихоза, паракокцидиоидомикоза, бластомикоза и други по-рядко срещани системни, вкл. тропически микози.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели непосредствено след хранене. Пероралният разтвор се приема ≥ 1 h преди хранене. С оглед на факта, че елиминирането на итраконазол от кожата е много по-бавно отколкото от плазмата, оптимален клиничен и антимикотичен резултат се наблюдава едва 2–4 седмици след прекратяване на лечението. Основните *терапевтични схеми* за приложение са представени на табл. J6 и J7. За *пулсова терапия на онихомикоза* итраконазолът се назначава по 200 mg/12 h в курсове (пулсове) с продължителност 7 дни. При онихомикоза на ръцете се препоръчва лечение с два пулса (курса), а при микотични инфекции на ноктите на краката – три пулса. Интервалът между отделните пулсове е винаги 21 дни, през които итраконазол не се приема. Клиничното повлияване се наблюдава с израстване на нокъта след приключване на терапията.

Таблица J6. Краткотрайна орална терапия с итраконазол при възрастни

Показания	Еднократни дози	Продължителност
Вулвовагинална кандидоза	200 mg/12 h или 200 mg/24 h	1 ден 3 дни
Pityriasis versicolor	200 mg/24 h	7 дни
Дерматомикози	100 mg/24 h	15 дни
Орална кандидоза*	100 mg/24 h	15 дни
Keratitis mycetica	200 mg/24 h	21 дни

*При имунокомпрометирани болни с неутропения, СПИН или органна трансплантация ДД итраконазол може да бъде удвоена.

Таблица J7. Дълготрайна орална терапия с итраконазол при възрастни

Показания*	Еднократни дози	Продължителност
Аспергилоза*	200 mg/24 h	2–5 мес.
Системна кандидоза*	100–200 mg/24 h	1–7 мес.
Неменингеална криптококоза	200 mg/24 h	2–12 мес.
Криптококов менингит**	200 mg/12 h	2–12 мес.
Хистоплазмоза	200 mg/12 h или 24 h	8 мес.
Споротрихоза	100 mg/24 h	3 мес.
Паракокцидиоидомикоза	100 mg/24 h	6 мес.
Хромомикоза	100 до 200 mg/24 h	6 мес.
Бластомикоза	200 mg/12 h	6 мес.

*При инвазивни и дисеминирани форми на аспергилоза и системна кандидоза ЕД може да се увеличи на 200 mg/12 h.

**След този срок при криптококов менингит се преминава на ПД 200 mg/24 h.

Взаимодействия: Лекарствата ензимни индуктори (фенитоин, карбамазепин, рифампицин) намаляват значително оралната бионаличност на итраконазола. Кларитромицин, ритонавир и индинавир повишават неговата бионаличност. Препаратът не дискредитира ановулаторния ефект на хормоналните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и норетистерон. Той обаче повишава плазмените нива на циклоспорин А, терфенадин*, варфарин* и дигоксин поради *ензимно инхибиране*.

Нежелани реакции: При краткотрайно лечение с итраконазол в 7% от случаите са наблюдавани повдигане, коремни болки, главоболие, замаяност, диспепсия, сърбеж, кожни обриви, ангионевротичен оток, хипокалиемия, опадане на косата. При дълготрайно лечение в 16% от пациентите са преобладавали СЧ оплаквания. Има единични съобщения за хепато- и невротоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към итраконазол, кърмене.

VORICONAZOLE – INN (АТС код: J02AC03)

● **Voriconazole Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 50 и 200 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 100 бр.). ● **Voriconazole Actavis®** (Actavis Group PTC ehf) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Voriconazole Hospira®** (Hospira UK Ltd) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Voriconazole Medochemie®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки по 50 и 200 mg (оп. по 2, 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 100 бр.). ● **Voriconazole Richter®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 50 и 200 mg (оп. по 10, 14, 20, 28 и 30 бр.). ● **Voriconazole Sandoz®** (Sandoz d.d.) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Voriconazole Synthron®** (Synthron BV) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон с обем 30 ml (оп. 1 бр.); филм-таблетки по 50 и 200 mg (оп. по 2, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Vorifungal®** ("Чайкафарма" АД) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон с обем 20 ml (оп. 1 бр.). ▼ Вориконазол има бърза и почти пълна резорбция в СЧТ. Оралната му бионаличност е 96%, t_{max} 2 h и СПП 58%. Преминава ХЕБ. Метаболизира се в черния дроб при участие на изоензима CYP2 C19. Главният метаболит на вориконазола е N-оксид с незначителна антимикотична активност. Екскретира се с урината. Терминалният полуживот на препарата, приложен орално в доза 200 mg, е около 6 h. Елиминирането на вориконазола не се повлиява съществено при увреждане на бъбреците. ▲ Вориконазол е *триазолово производно* с антимикотичен ефект. Този ефект се дължи на инхибиране на гъбичното CYP-медирано 14 α -стеролово деметилиране – важно стъпало в ергостеролия синтез. Препаратът е активен по отношение на различни видове кандиди (вкл. fluconazole-резистентна *C. krusei* и щамове, резистентни на *C. albicans* и *C. glabrata*) и аспергилуси. Освен това той действа фунгицидно спрямо изключително

патогенни гъбички, вкл. видовете *Scedosporium* и *Fusarium*, отличаващи се със слаба чувствителност към различни антимикотици.

Показания: Инвазивна аспергилоза; флуконазол-резистентни тежки инвазивни кандидози (вкл. причинена от *Candida krusei*); тежки микози, причинени от *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*

Приложение. Дозирането на вориконазол при възрастни и деца е представено на табл. J8 и J9. Субстанцията във флаконите се разтваря с вода за инжекции (19 ml разтворител/200 mg субстанция). Получава се изходен разтвор с концентрация 10 mg/ml, който може да бъде съхраняван в хладилник при температура 2–8 °C 24 h. Разтворът за i.v. инфузия трябва да има концентрация 2 mg/ml. Той се получава от изходния чрез разреждане с един от следните разредители: 0,9% натриев хлорид, натриев лактат за i.v. инфузия, 5% глюкоза, 5% глюкоза и натриев лактат за i.v. инфузия, 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид, 5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид, 0,45% натриев хлорид. Вориконазол е несъвместим с други разтвори, освен посочените.

Таблица J8. Дозов режим на вориконазол при деца над 12 г. и възрастни

Дозиране	Венозна инфузия	Орално приложение при болни ≥ 40 kg	Орално приложение при болни < 40 kg
В първите 24 h	6 mg/kg/12 h	400 mg/12 h	200 mg/12 h
След 24-ия час	4 mg/kg/12 h	200 mg/kg	100 mg/12 h

Таблица J9. Дозов режим на вориконазол при деца от 2 до 12 г.

Дозиране	Per os/i.v. инфузия
В първите 24 h	6 mg/kg/12 h
След 24-ия час	4 mg/kg/12 h

Взимодействия. Вориконазол се метаболизира от CYP2C19 и 3A4. Инхибиторите или индукторите на тези изоензими могат съответно да повишат или да понижат неговите плазмени концентрации. При комедикация с терфенадин* или хинидин е възможно удължаване на Q–T интервала и ритъмни нарушения (рядко *torsades de pointes*). Явления на ерготизъм се наблюдават при комедикация с ерготамин и дихидроерготамин. Вориконазол повишава плазмените нива на циклоспорин. Затова след прекратяване лечението с този антимикотик е необходимо мониториране на плазмените нива на имunosупресора. Вориконазол трябва да се предписва главно на имунокомпрометирани пациенти с прогресиращи животозастрашаващи инфекции. При лечение на пациентки в репродуктивна възраст е необходимо да се поддържа ефективна контрацепция.

Нежеланите реакции: Болка в мястото на инжектиране, оток на лицето, грипозни прояви, алергични реакции (рядко анафилактичен шок), главоболие, абдоминални болки, астения, болки в гърба и гърдите, хипотензия, тромбоза, брадикардия, предсърдна аритмия, пълен AV блок, бедрен блок, нодална аритмия, повдигане, повръщане, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими, жълтеница, хеилит, гастроентерит, псевдомембранозен колит, хепатална кома, надбъбречна инсуфициенция, анемия (вкл. макроцитна, микроцитна, мегалобластна, апластична), тромбоцитопения, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, агранулоцитоза, еозинофилия, ДИК синдром, периферни отоци, лимфангит, хипокалиемия, хипогликемия, повишени плазмени нива на креатинина, албуминурия, хиперхолестеролемия, хипер- или хипотиреоидизъм, атритрит, замаяност, халюцинации, объркване, депресия, възбуда, тремор, перестезии, атаксия, мозъчен оток, диплопия, нистагъм, световъртеж, ЕПН, белодробен оток, сърбеж, макулопапуларни обриви, псориазис, фотосенсибилизация на кожата, екфолиативен дерматит, токсична локална епидермална некролиза, алопеция, екзема, зрителни разстройства (замъглено виждане, неврит на зрителния нерв, фотофобия), блефарит, остра БН, хематурия, нефрит. **Противопоказания:** Анамнестични данни за повишена чувствителност към азолите или други лекарства; комедикация с лекарства субстрати на CYP3A4 – ензимни инхибитори (терфенадин*, астемизол*, хинидин*, Ergot-алкалоиди) или ензимни индуктори (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

J02AX Други антимикотици за системно приложение

CAPSOFUNGIN – INN (АТС код: J02AX04)

● **Cancidas®** (MSD) – прах по 50 и 70 mg за получаване на концентрат за i.v. инфузия във флакони (оп. по 1 бр.).
● **Capsosungin Sandoz®** (Sandoz d.d.) – прах по 50 и 70 mg за получаване на концентрат за i.v. инфузия във флакони с обем 10 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Капсофунгин се метаболизира чрез хидролиза и N-ацетилиране. Незначителна част от приложената ДД се екскретира непроменен с урината. ▲ Капсофунгин е първият представител на нов клас антимикотици. ▲ Той инхибира синтеза на бета (1,3)-D-гликана, който е основен компонент на клетъчната стена на голям брой филamentни гъби. Липсата на бета (1,3)-D-гликан в млекопитаещите, а също и фактът, че капсофунгин не е инхибитор на CYP450, вероятно допринасят за значително по-безопасния му профил в сравнение с азолите и други антимикотици. Капсофунгин действа фунгицидно по отношение на аспергилуси и кандиди.

Показания: Ефективен е при инвазивна аспергилоза, резистентна на лечение с други антимикотици.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Капсофунгин се инфузира венозно. Лечението започва с ДД 70 mg първия ден, последвано от 50 mg на ден в следващите дни. При умерено УЧФ се започва със 70 mg първия ден и се продължава с 35 mg дневно през

следващите дни. Не е необходима корекция на ДД при ПНВ или при болни с УБФ. Продължителността на лечението се определя от тежестта на заболяването и клиничния отговор.

Взаимодействия: Капсофунгиновият клирънс намалява при едновременно приложение с циклоспорин. Капсофунгин понижава серумните концентрации на такролимус, поради което е необходимо те да бъдат мониторираны. Следните лекарства могат да понижат плазмените концентрации на капсофунгин: карбамазепин, фенитоин, дексаметазон, ефавиренц, нелфинавир и рифампицин; ако няма клиничен отговор, в тези случаи може да се наложи повишаване на ДД капсофунгин на 70 mg.

Нежелани реакции: Треска, гадене, повръщане, диария, флебит, главоболие, хистамин-медиирани странични ефекти (обрив, зачервяване на лицето, сърбеж), повишаване на плазмените нива на алкалната фосфатаза, редукция на хемоглобина, хипокалиемия; в единични случаи – анафилактичен шок. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, бременност, кърмене.

FLUCYTOSINE* – INN (АТС код: J02AX04) – таблетки 500 mg; разтвор за i.v. инфузия 1% 250 ml във флакони. ▼ Флуцитозин има орална бионаличност 84%, СПП 4%, $t_{1/2}$ 4,2 h, ТПК 35–70 mg/ml и уринна екскреция 75–90%. ▲ Флуцитозин се натрупва избирателно в гъбичките, където се дезаминира до 5-флуороурацил (5-FU), който се фиксира от РНК на гъбичките и други патогенни микроорганизми и потиска клетъчното деление. Повлиява *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* и гъбичките, причиняващи хромобластомикоза.

Показания: Кандидоза, криптококоза и хромобластомикоза; аспергилоза; менингоенцефалит, респ. ендокардит в комбинация с Amphotericin (прилаган в по-ниски дози).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На деца и възрастни флуцитозин се назначава *орално или венозно капково* в ДД от 50 до 150 mg/kg, разделени на 4 апликации през 6 h. Инфузиите продължават 30 min, а самото лечение – от няколко седмици до няколко месеца. При болни с БН се използват по-ниски дози.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, кожни обриви, левкопения, тромбоцитопения.

J04 АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА

☞ Антимикобактериалните лекарства се прилагат за етиотропно лечение на туберкулоза, лепра и атипични микобактериални инфекции, причинени от патогенни за човека видове микобактерии. Основен причинител на туберкулозна инфекция у хора е *Mycobacterium tuberculosis*. Атипичните микобактерии (*M. kansasii*, *M. marinum* и *M. fortuitum* complex) предизвикват подобни на туберкулозата заболявания, с различна локализация и степен на клинична изява. *Mycobacterium leprae* е причинител на лепра у човека, а *M. avium* complex (*M. avium* и *M. intracellulare*) е водещ етиологичен фактор за дисеминирана микобактериална инфекция при около 40% от пациентите в късен стадий на СПИН. Зачестяват случаите на *мултирезистентни (MDR-TB)* и *свърхрезистентни (XDR-TB)* форми на туберкулоза, които създават сериозни терапевтични проблеми.

J04A Противотуберкулозни лекарства

❶ Противотуберкулозното лечение при *новооткрити болни* протича в две фази:

☞ *Начална „интензивна“ фаза* – двумесечен курс на лечение с поне 3 (за предпочитане 4) лекарства от I ред, за унищожаване на активно дялящите се туберкулозни микобактерии, ограничаване развитието на лекарствена резистентност, конверсия на бацилоотделянето и намаляване на симптомите. Предпочитаните режими съдържат тройна (изониазид + рифампицин + пиразинамид) или четворна (изониазид + рифампицин + пиразинамид + етамбутол или стрептомицин*) комбинация на лекарства от I ред. Поради високата честота на резистентност към стрептомицин* и повишеният риск от ото- и нефротоксичност, се препоръчва употреба на лекарството само при микробиологично доказана чувствителност на изолатите.

☞ *Продължителна (консолидираща) фаза* – четири-шестмесечен курс на лечение с редуциран брой лекарства от I ред. Продължителното лечение елиминира останалите микобактерии с различна скорост на размножаване (стерилизиращо действие) и предпазва от последващ рецидив. Предпочитаният режим се състои от изониазид + рифампицин за четири месеца. Алтернативен режим (изониазид + етамбутол за 6 мес.) може да се приложи при несигурно съучастие от страна на пациента, но той е свързан с по-чест неуспех и риск от рецидиви, особено при HIV-инфектирани болни.

❷ *Обикновено ДД противотуберкулозни лекарства се назначава в един прием*, най-често перорално, преди хранене. Към разделяне на ДД в два приема се преминава при увреждане на черния дроб и/или бъбреците. *При интермитентни терапевтични режими* противотуберкулозните лекарства се назначават три пъти седмично (рядко – 2 пъти седмично), при осигурено съучастие на пациентите. *При имунокомпетентни пациенти с латентна туберкулоза* обичайно се провежда 9-месечна монотерапия с изониазид или 4-месечна монотерапия с рифампицин.

❸ *Първична химиопрофилактика на туберкулоза* се провежда при асимптоматични пациенти с позитивен кожен туберкулинов тест, при близък контакт с новооткрити болни и при имунокомпрометирани пациенти. У нас за профилактика се назначава изониазид в ДД 300 mg и/или рифампицин в ДД 600 mg в продължение на 3 до 6 мес.

J04AA Аминосалицилова киселина и производни

PARA-AMINOSALICYLIC ACID – INN (АТС код: J04AA01)

●**Granupas®** (Lucane Pharma) – стомашно-устойчиви гранули 4 g в сашета (оп. 30 бр.). ●**Para-aminosalicylic acid Lucane®** (Lucane Pharma) – стомашно-устойчиви гранули 4 g в сашета (оп. 30 бр.).

Показания: Като част от комбинирана терапевтична схема *при възрастни и педиатрични пациенти с белодробна туберкулоза с MDR*, в случаите при които поради резистентност или толеранс е невъзможно да се приложи друга фармакотерапия.

Приложение: При *възрастни* ПАСК се приема по 4 g/8 h по време на хранене, обикновено в продължение на 24 мес. ДД за деца е 150 mg/mg, разделена в две ЕД през 12 h.

Нежелани реакции: Световъртеж, вестибуларен синдром, анорексия, уртикария, кожен обрив, хипогликемия, пептична язва, гадене, повръщане, диария, метален вкус в устата, СЧ кървене, анемия, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, метхемоглобинемия, главоболие, зрителни смущения, замаяност, периферна невропатия, кристалурия, повишаване нивта на трансминазите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност ПАСК, тежко УБФ.

J04AB Антибиотици

RIFABUTIN* – INN (АТС код: J04AB04): капсули 150 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има ниска орална бионаличност при HIV пациенти (около 20%), терминален полуживот около 45 h, t_{max} 2–4 h, V_d 9,32 l/kg и СПП 85%. Екскретира се с жлъчката и урината. Рифабутин е *ензимен индуктор*. ▲ Рифабутин е *рифамицинов дериват*, нарушаващ биосинтеза на РНК. Той притежава по-силен в сравнение с рифамицина бактерициден ефект спрямо МАС, който се изолира в 15% до 40% от случаите от пациенти с напреднало развитие на СПИН (CD4 Т-лимфоцити под 100/mm³).

Показания: За профилактика на опортонистична дисеминирана инфекция при болни от СПИН, причинена от МАС.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение. Предписван при болни от СПИН в ДД 300 mg p.o. в 1 прием, рифабутин намалява с 50% честотата на развитие на дисеминираната инфекция, причинена от МАС.

Взаимодействия: Като ензимен идуктор рифабутин ускорява разграждането на зидовудин, хинолони, кетоконазол, хормонални контрацептиви, преднизон, фенитоин, халотан* пропранолол, дигитоксин* варфарин* СУП и понижава техните плазмени концентрации. Той увеличава хематологичната токсичност на ритонавир и намалява неговата антиретровирусна активност.

Нежелани реакции: Оранжево оцветяване на урината, фекалиите, кожата, слюнката, сълзите, контактните лещи; грипозен синдром, главоболие, безсъние, хемолитиза, левкопения, неутропения, миалгия, миозит, гръдни болки, повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, хепатит, обриви (в 11% от случаите), СЧ нарушения (промени във вкуса, гадене, повръщане, флатуленция диспепсия). Терапията с рифабутин се прекъсва при поява на обриви, увеит с кърваво виждане, артралгия (със силна болка). Последните две НЛР се наблюдават при комедикация с кларитромицин и флуконазол. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към рифабутин, рифампицин или други рифамицини; брой на тромбоцитите <50 000 mm³, комедикация с ритонавир.

RIFAMPICIN – INN (АТС код: J04AB02)

●**Tubocin®** („Актавис“ ЕАД) – капсули 300 mg (оп. 100 бр.). **USAN:** Rifampin. ▼ При орално приложение рифампицинът се резорбира добре, като неговата МПК (10 mcg/ml) се измерва след 2–4 h. Туберкулозните микобактерии *in vitro* загиват при концентрация 0,5 mcg/ml. Рифампицинът има СПП 80%, $t_{1/2}$ 3–4 h и t_{max} 2–4 h. Отличава се с добро разпределение в тъканите, вкл. в плеврата. Екскретира се с жлъчката (където достига високи концентрации) и урината. ▲ Тубоцин *инхибира ДНК-зависимата РНК-полимераза* в туберкулозния микобактерий и в други микроорганизми и нарушава синтеза на РНК, респ. РНК транскрипцията. Действа бактериостатично, а във високи дози – *бактерицидно*. Повлиява микобактериите на туберкулозата и лепрата, Грам-положителни бактерии и коки (бета-лактамазоустойчиви стафилококи, вкл. MRSA, стрептококи, B. anthracis, клостридии) и Грам-отрицателни микроорганизми (гоно- и менингококи, бруцели, легионели, S. typhi, H. influenzae b).

Показания: В комбинираната терапия на туберкулозата и лепрата; бруцелоза; тежки нозокомиални инфекции, причинени от стафилококи (вкл. MRSA), ентерококи и Грам-отрицателни бактерии; за профилактика на менингоков менингит.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При туберкулоза у *възрастни* рифампицин се предписва по 600 mg p.o. на ден обикновено в 1 прием *сутрин* 30 min преди хранене. Лечението с препарата е 2 мес. в началната и 4 мес. в консолидиращата фаза. (2) При деца над 3 мес. и повече рифампицин се прилага в ДД 10–20 mg/kg (средно 15 mg/kg), разделени в два приема през 12 h. В случай на недохранване се препоръчва ДД 10 mg/kg. ЕД се приема поне 1 h преди или 2 h след хранене.

Взаимодействия: Рифампицин е *ензимен индуктор* особено по отношение на следните изоформи на CYP: 1A2, 2C, 2D6 и 3A; затова той понижава плазмените нива и отслабва ефектите на голям брой лекарства – верапамил и други калциеви антагонисти, СГ, циклоспорин, ГКС, естрогени, прогестагени, кумариновите антикоагуланти, халоперидол, нортриптилин, теофиллин, барбитурати, хидантоини, хлорамфеникол, доксициклин, флуорохинолони, имидазолови антимиотици, парацетамол, бензодиазепини, еналаприл и други ACE инхибитори, бета-блокери, клофибрат, дапсон*, някои ААП (дизопирамид*, мексилетин*, хинидин), СУП, левотироксин, зидовудин. По същата причина едновременно приемане на препарата с хормонални контрацептиви може да дискредитира очаквания контрацептивен ефект и следва да се избягва. Комедикацията с халотан* засилва хепатотоксичността. Ко-тримоксазол повишава плазмените нива на рифампицин. Антиацидите намаляват резорбцията на антибиотика. Съществува *синергизъм между рифампицин и линкомицин*.

Нежелани реакции: Диспептични явления, анорексия, повишаване серумните нива на трансаминазите и билирубина, *оранжево-червено оцветяване на урината* (корелиращо с ТПК), преходна остра БН, абдоминални болки, тромбоцитопения; при *предозиране* – хепатотоксичност. Не се наблюдава кръстосана резистентност между рифампицина и други антибиотици с изключение на други рифамицини. **Противопоказания:** Жълтеница, първите три гестационни мес., свръхчувствителност към рифамицини.

RIFAPENTINE* – INN (АТС код: J04AB03) – филмирани таблетки по 150 mg. ▼ Резорбира се в 70% след орално приложение. Има $t_{1/2}$ 13 h. СПП 98%. Отчасти се хидролизира до микробиологично активния метаболит 25-desacetyl rifapentine. Преминава през плацентата. Екскретира се с урината и жлъчката. ▲ Рифапентин е рифамицинов дериват, подобен на рифампицина по механизъм и спектър на действие. Бактерициден е спрямо рифамицин-чувствителни *M. tuberculosis* и MAC. Установена е кръстосана резистентност между рифампицин и рифапентин.

Показания: За лечение на белодробна туберкулоза, предизвикана от рифамицин-чувствителни *M. tuberculosis*. Прилага се в интензивната и продължителна фази на противотуберкулозна терапия, в комбинация с други антимикобактериални лекарства.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: В интензивната 2-месечна фаза на противотуберкулозно лечение рифапентин се прилага в еднократна орална доза 600 mg/72 h. Приемът с храна повишава бионаличността на лекарството. През следващите 4 мес. се назначава в ДД 600 mg еднократно седмично, комбиниран с поне едно противотуберкулозно лекарство (Н). Препоръчва се комедикация с пиридоксин.

Взаимодействия: Рифапентин е *ензимен индуктор* на CYP3A4 и CYP2C8/9 (рифампицин>рифапентин>рифабутин). Той понижава плазмените концентрации и ефективността на APC (протеазни инхибитори, инхибитори на обратната транскриптаза), хинолони, кетоконазол, итраконазол, антиаритмици, преднизон, фенитоин, пропранолол, дигитоксин*, варфарин*, СУП, перорални контрацептиви, дапсон*. Препоръчителна е корекция на ДД на тези лекарства при съвместно приложение с рифапентин. При ежедневен прием на рифапентин, ензимната активност се индуцира в първите 4 дни и се нормализира около 14 дни след преустановяване на лечението. По-слабо се променя при интермитентно приложение (на 72 ч.).

Нежелани реакции: Алергични реакции, хепатотоксичност, хипербилирубинемия, *оранжево оцветяване на секретите и екскретите*, СЧ нарушения, псевдомембранозен колит, порфирия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към рифамицини.

STREPTOMYCIN* (вж. гл. J01GA)

J04AC Хидразиди

ISONIAZID – INN (АТС код: J04AC01)

● **Isonid®** (Фармацевтични заводи "Милве") – таблетки 100 mg (оп. по 25 и 100 бр.). ● **Rimicid®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули 50 mg/2 ml (оп. по 10 и 50 бр.); таблетки 100 mg (оп. 100 бр.). ▼ Чревната резорбция на изониазида е добра, но се забавя при приемане по време на хранене. Има СПП 10–15% и $t_{1/2}$ 1,1 h при бързите и 3,1 h при бавните ацетилатори. Уринната екскреция на изониазида в непроменен вид е 29% при бавните и 7% при бързите ацетилатори. Ликворната му концентрация е 50–100% в сравнение с тази в плазмата. Прониква в плевралната течност и в казеозните тъкани. Повлиява дори туберкулозните микобактерии в макрофагите. MIC₅₀ на изониазида е 0,2 mcg/ml. Метаболизира се в хепатоцитите предимно чрез ацетилиране. Установени са генетично обусловени особености у отделните индивиди. Съществуват бързи инактиватори (ацетилатори) на изониазид, срещани по-често при японци и ескимоси, и бавни инактиватори (по-често сред европейските народи). ▲ Изониазид *инхибира синтеза на миокопиловата киселина, важна съставка на клетъчната стена на микобактериите*. Действа *бактерицидно* върху делящи се вътреклетъчни и извънклетъчни туберкулозни микобактерии.

Показания: Всички форми на туберкулоза в комбинация с други антимикобактериални лекарства.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При *ежедневни режими* се назначава еднократно дневно перорално в ДД 300 mg при възрастни и до 10 mg/kg при деца. МДД е 300 mg. При *интермитентни режими* се прилага в доза 10 до 15 mg/kg 3 пъти седмично при възрастни (не по-висока от 900 mg) и в доза 10 mg/kg 2 пъти седмично при деца. Изониазид е подходящ за лечение на *туберкулоза при бременни жени* – препоръчителната ДД е 10 mg/kg. (2) Инжекционният разтвор на изониазид се прилага *интрамускулно*: при възрастни – в ДД 5 mg/kg еднократно дневно или по 15 mg/kg 2 до 3 пъти седмично; при деца – в ДД 10 до 20 mg/kg еднократно дневно или по 20 до 40 mg/kg 2 до 3 пъти седмично. МДД е 300 mg. При *туберкулозен менингит* изониазид се назначава перорално в ДД до 30 mg/kg или *интратекално* в ДД 25 до 50 mg, като допълнение към оралната терапия. Инжекционните разтвори се използват също за локална терапия на туберкулозни язви, абсцеси, иригация на фистули. (3) При УЧФ дозата на изониазид се редуцира с 50% с оглед потенциалната хепатотоксичност. (4) Не се изисква коригиране на дозата при плазмена концентрация на креатинина <6 mg/100 ml. При тежки УБФ е необходима адекватна корекция на дозата съобразно КК и серумното ниво на креатинина.

Взаимодействия: Продукти, съдържащи алуминиев хидроксид, намаляват чревната резорбция на лекарството. Изониазидът потиска чернодробния метаболизъм и повишава токсичността на фенитоин, карбамазепин, етосуксимид, диазепам, теофилин, циклозерин*, варфарин*. Може да намали плазмената концентрация и ефективността на кетоконазол. Има данни за повишена хепатотоксичност при комбиниране с рифампицин и пиразинамид. Приложен

едновременно с дисулфирам, може да провокира психотични епизоди и атаксия. При хроничен алкохолизъм са налице ускорен метаболизъм и намалена ефективност на изониазид, повишен риск от периферни невропатии и хепатотоксичност. Изониазидът е инхибитор на моно- и диаминооксидазата. Не се препоръчва едновременно му приемане с храни, богати на тирамин или хистамин (сирене, червено вино, някои видове риба и др.), поради наблюдавани палпитации, главоболие, тахикардия и тахипнея, с повишен риск от хипертонични кризи и анафилактични реакции. За да се предотврати развитието на полиневрити, е необходимо пациентите да приемат *орално по 10 mg пиридоксин/100 mg изониазид*.

Нежелани реакции: Алергични реакции, артралгии, lupus erythematosus-синдром, анорексия (у някои болни апетитът се повишава), епигастралгия, анемии, ендокринни нарушения, парестезии, симетричен полиневрит със сензомоторни нарушения, шум в ушите, замаяност, паметови смущения и загуба на самоконтрол, артралгии и миалгии (което се дължи на дефицит на пиридоксин поради образуването с него на неактивни хидразони и потискане фосфорилирането на витамин). В случай, че при терапия с изониазид пиридоксин не се прилага, *периферни неврити* се развиват в 10–20% от случаите. Наблюдавани са единични случаи на развитие на неврит и дори *атрофия на зрителния нерв*. Понякога при лечение с изониазид се наблюдават главоболие, психични нарушения, повишена склонност към гърчове. Тези НЛР са дозозависими и се засилват при БН, алкохолизъм, хронични заболявания на стомаха и червата. При болни с предварително УЧФ са наблюдавани хепатотоксични явления с повишаване плазмените нива на чернодробните ензими. При *остро отравяне* изониазид предизвиква задръжка на урина, метаболитна ацидоза, хипергликемия, гърчове, кома. **Противопоказания:** Епилепсия, психични заболявания, изразена атеросклероза, хематурия, бъбречна или ЧН, фармакогенен хепатит, повишена чувствителност към изониазид.

J04AD Тиокарбамиди

ETHIONAMIDE – INN (ATC код: J04AD03)

● **Trecator*** (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) – филмирани таблетки 250 mg (оп. по 100 бр.). ▼ Противотуберкулозно средство от II ред с бърза и пълна резорбция, орална бионаличност 80% и $t_{1/2}$ от 2 до 3 h. Разпределя се бързо в тъканите и телесните течности. В ликвора достига концентрации, съизмерими с плазмените. СПП 30%. Екстензивно се метаболизира в черния дроб до активни и неактивни метаболити, от които сулфоксидът е с установена активност срещу туберкулозни микобактерии. Екскретира се основно в метаболизиран и в много ниска степен (под 1%) в неметаболизиран вид с урината. В концентрации 0,6-2,5 $\mu\text{g/ml}$ *инхибира синтеза на миколовата киселина* и действа бактериостатично (във високи концентрации – бактерицидно) върху *екстра- и интрацелуларни туберкулозни микобактерии*. В концентрации 10 $\mu\text{g/ml}$ потиска растежа на 75% от фотохромогенните микобактерии (*M. kansasii*, някои щамове *MAC* и др.) и *M. leprae*. При монотерапия бързо се развива резистентност, с известна степен на кръстосана резистентност между етионамид и изониазид.

Показания: За комбинирана терапия на *активна туберкулоза*, при доказана *резистентност* или противопоказания за приложение на изониазид или рифампицин. За алтернативно комбинирано лечение на микобактериални инфекции, причинени от резистентни на други антимикобактериални лекарства щамове *M. kansasii*, *MAC* и *M. leprae*.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение. Назначава се винаги в комбинация с поне едно или две противотуберкулозни лекарство, към които микобактериите са доказано чувствителни. ДД за *възрастни* е 15 до 20 mg/kg (МДД 1 g). Прилага се перорално, еднократно дневно или в 2 до 3 приема (при гастроинтестинални смущения). Терапията обичайно стартира с 250 mg еднократно дневно за 1 или 2 дни, последвана от 500 mg еднократно или в два приема, с постепенно повишаване на дозата до максимално поносимата. Препоръчва се комедикация с pyridoxine. ДД за *деца* е 10 до 20 mg/kg, за предпочитане в 2 или 3 приема, след хранене.

Взаимодействия: Увеличава плазмените концентрации на изониазид; потенцира НЛР на други противотуберкулозни лекарства (гърчове при комбинация с циклозерин); описани са психотични реакции при употреба на алкохол.

Нежелани реакции (най-често са дозозависими): гадене, повръщане, коремни болки, диария, стоматит; ортостатична хипотензия; психично разстройство, замаяност, мускулна слабост, гърчове, главоболие, рядко – периферни неврити, неврит на зрителния нерв; жълтеница; хипогликемия; алоpecia; гинекомастия. **Противопоказания:** Тежки УЧФ, свръхчувствителност към етионамид.

PROTIONAMID* – INN (ATC код: J04AD01) – филмирани таблетки 250 mg.

Протионамидът е тиоамидно антимикобактериално лекарство, подобно на етионамида по механизъм на действие и НЛР. Действа бактериостатично (във високи концентрации – бактерицидно) спрямо *M. tuberculosis*, *M. leprae* и *M. avium complex*. Прилага се като орално противотуберкулозно лекарство от II ред, в комбинираните терапевтични режими при мултирезистентни форми на белодробна и извънбелодробна туберкулоза у деца и възрастни. На възрастни се назначава в ДД от 750 до 1000 mg, в един прием орално. Съществува кръстосана резистентност между протионамид, етионамид и изониазид. В комбинация с ПАСК потенцира гастроинтестиналните НЛР. Наред с етионамид, протионамид е предпочитано орално противотуберкулозно лекарство, поради ниската цена. За лечение на лепра се прилага в комбинация с дапсон* и рифампицин.

J04AK Други лекарства за лечение на туберкулоза

BEDAQUILINE FUMARATE (ATC код: J04AK05)

●**Sirturo®** (Janssen-Cilag International N.V.) – таблетки 100 mg в бутилки (оп. 188 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Бедаквилин е диарилхинолон. Той блокира микобактериалната АТР-синтаза, която осигурява енергийно *Mycobacterium tuberculosis*.

Показания: Като част от комбинирана схема за лечение на *белодробна мултирезистентна туберкулоза при възрастни* в случаите, ако е невъзможно да се приложи друга фармакотерапия поради резистентност или толеранс.

Приложение: Приема се орално по време на хранене (храната увеличава до 2 пъти орална бионаличност на бедаквилин) по следната схема: (1) седмици 1 и 2 – 400 mg един път на ден; (2) седмици от 3 до 24 – 200 mg/3 пъти седмично (с интервал между приемите ≥ 48 h).

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, удължаване на QT интервала, гадене, повръщане, диария, трансаминазна елевация, артралгия, миалгия.

DELAMANID (ATC код: J04AK06)

●**Delyba®** (Otsuka Novel Products GmbH) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 8, 40, 50 и 300 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Деламенд инхибира синтеза на миколови киселини (метокси- и кето-миколова), които са компоненти на клетъчна стена при микобактериите.

Показания: Като част от комбинирана схема за лечение на *белодробна мултирезистентна туберкулоза при възрастни* в случаите, ако е невъзможно да се приложи друга фармакотерапия поради резистентност или толеранс.

Приложение: Приема се орално по време на хранене в доза 50 mg/12 h.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, анемия, орофарингеална кандидоза, herpes zoster, кашлица, дехидратация, хипокалиемия, хиперхолестеролемия, агресия, паническо разстройство, дисфория, смущения в съня и паметта, летаргия, тремор, замаяност, парестезии, удължаване на QT интервала, AV блок от първа степен, камерни и SV екстрасистолы, промени в артериалното налягане, палпитации, шум в ушите, дисфагия, гадене, диспепсия, сърбеж, обриви, хиперхидроза, артралгия, миалгия, спиналгия, астения.

ETHAMBUTOL – INN (ATC код: J04AK02)

●**Ethambutol Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 250 mg (оп. 50 бр.). ●**Ethambutol-Milve®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки 250 mg (оп. по 100 и 50 бр.). ▼ Етамбутолът има pK_b 9,5, орална бионаличност $77 \pm 8\%$ и $t_{1/2}$ 3,1 $\pm$ 0,4 h (при уремия се удължава), СПП <5% и уринна екскреция в непроменен вид $79 \pm 3\%$. Разпределя се бързо в тъканите, като в *еритроцитите* образува депо. В ликвора прониква само при менингит и достига 50% от плазмената концентрация. ▲ Инхибира микобактериалната *арабинозилтрансфераза*, която се включва в полимеризирането на арабиногликана, есенциален компонент на микобактериалната клетъчна стена. Образува хелатни комплекси с медни и цинкови йони, участващи в биосинтеза или стабилизирането на ДНК. Ефективен е срещу повечето резистентни на изониазид, стрептомицин* и етионамид* туберкулозни микобактерии, *M. kansasii* и *M. avium-intracellulare*. Има MIC от 1 до 4 mcg/ml. Към него рядко се развива резистентност.

Показания: Като туберкулостатик от I ред, в комбинация с други противотуберкулозни лекарства: при всички форми на активна *белодробна туберкулоза*, извънбелодробна туберкулоза (вкл. туберкулозен менингит, с изключение на очна туберкулоза), мултирезистентна туберкулоза, латентна туберкулозна инфекция, микобактериоза, туберкулоза в съчетание с други заболявания – карцином, СПИН, кожна лайшманиоза.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Перорално, в комбинация с други противотуберкулозни лекарства. (1) При ежедневни терапевтични режими: за първоначално лечение етамбутол се прилага в ДД за възрастни 15 mg/kg в един прием; за повторно лечение (и при туберкулозен менингит) през първите 2 мес. ДД за възрастни е 25 mg/kg в един прием (с ежемесечни офталмологични прегледи) и последваща редукция на ДД до 15 mg/kg. МДД – 2.5 g. При интермитентни терапевтични режими: 2-месечно лечение с ДД за възрастни 15 до 20 mg/kg в един прием, след което се прилага в доза 22 до 33 mg/kg 3 пъти седмично или 50 mg/kg 2 пъти седмично. При КК 10–50 ml/min ДД се назначава през интервал от 24 до 36 h; при КК <10 ml/min – през интервал от 48 h, или понижаване на дозата до 65% от обичайната. (2) При деца над 13 г. етамбутол се прилага орално в доза 15 mg/kg един път на ден (начален курс). Повторният курс започва с ДД 25 mg/kg в един прием в продължение на 2 мес., след което лечението продължава с 15 mg/kg/24 h. На деца под 13 г. се прилага по специални индикации (резистентни щамове), под директно наблюдение от офталмолог: 7–11 г. – ДД 20 mg/kg; под 7 г. – 25 mg/kg. МДД – 1 g.

Взаимодействия: Понижена резорбция при съвместна употреба на антиацидни лекарства (приемът на антиациди трябва да е >2 h след приема на етамбутол); потенцирана намалена екскреция на пикочна киселина при комбинирано приложение с изониазид и пиридоксин.

Нежелани реакции: При ДД над 25 mg/kg след 2 до 3-месечна терапия в около 3% от случаите може да се развие най-често обратим ретробулбарен неврит на зрителния нерв с нарушение в червено-зеленото виждане, намален визус, централен или периаксиален скотом с ограничаване на зрителното поле. Ретината обикновено не се уврежда. Необходим е офталмологичен контрол през 4 седмици на всяко око поотделно, защото невритът може да е едностранен. Много по-рядко се наблюдават алергични реакции, СЧ смущения, световъртеж, главоболие. Токсичната плазмена концентрация на етамбутаола е <10 mcg/ml. **Противопоказания:** Увреждане на зрителния нерв, тежка БН, свръхчувствителност към етамбутол.

PYRAZINAMIDE – INN (ATC код: J04AK01)

●**Pyrazinamid®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 500 mg (оп. 100 бр.). ▼ Има добро тъканно разпределение и $t_{1/2}$ 9–10 h. Прониква в ЦСТ. Метаболизира се в черния дроб. Отстранява се чрез хемодиализа. Пиразинамид действа бактерицидно спрямо *Mycobacterium tuberculosis*. По-активен е в кисела среда. Има изразено действие върху бавно и умерено растящи микобактерии, локализирани интрацелуларно и в огнища на възпаление. По механизъм, различен от този на изониазида, *потиска синтеза на миколова киселина* в микобактериалната клетъчна стена.

Показания: Пиразинамид е високоефективен в първите 2 мес. на интензивно противотуберкулозно лечение и е третото по значимост лекарство, наред с изониазид и рифампицин. Включва се в комбинирани терапевтични режими при всички форми на туберкулоза.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На деца и възрастни се назначава в ДД 15 до 30 mg/kg еднократно дневно, орално. МДД е 2 г. При интермитентни режими се прилага в ДД от 50 до 70 mg/kg два или три пъти седмично. При приложение 2 пъти седмично МДД не трябва да надхвърля 4 г, а при приложение 3 пъти седмично – 3 г.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, анорексия, треска, гърчове, артралгия, сидеробластна анемия, дизурия, фотосенсибилизация, кожни обриви, хиперурикемия, дозозависима хепатотоксичност. **Противопоказания:** Череннодробно увреждане, подагра, заболявания на кръвотворния апарат, повишена чувствителност към пиразинамид.

J04B Лекарства за лечение на лепра

☞ Антилепрозните лекарства се прилагат за лечение на *лепра (проказа)* – хронична грануломатозна инфекция, която се причинява от *Mycobacterium leprae*. Последователното въвеждане на дапсон* (1940 г.), рифампицин и клофазимин* (1960 г.) ограничава разпространяването на инфекцията и оптимизира прогнозите за контрол на заболяемостта в засегнатите региони.

☞ По препоръки на СЗО, от 1998 г. се провежда комбинирана терапия на лепра с три основни групи лекарства: сулфони (дапсон*), феназинови производни (клофазимин*) и рифампицин. Поради нарастваща резистентност, лекарствата не се използват като монотерапия. При непоносимост към утвърдените антилепрозни медикаменти, алтернативно се прилагат някои флуорохинолони (офлоксацин и спарфлоксацин*), макролиди (кларитромицин), тетрациклини (миноциклин*).

☞ Олигобациларна (туберкулоидна) форма на лепра се лекува с комбинация на дапсон* и рифампицин, за 6 мес. При мултибациларна (лепроматозна) форма се назначават рифампицин, дапсон* и клофазимин*, като лечението продължава минимум 3 г.

J04BA Антилепрозни лекарства

CLOFAZIMINE* – INN (АТС код: J04BA01)

●**Lamprene*** – капсули 50 mg. Клофазиминът е феназиново багрило с *лепростатично действие*, което се свързва избирателно с микобактериалната ДНК и потиска растежа на микобактериите. Има вариабилна резорбция в СЧТ (20 до 70%). Разпределя се в мастната тъкан, ретикулоендотелната система и макрофагите. Високи концентрации се откриват в мезентериалните лимфни възли, черния дроб, белите дробове, жлъчката и далака. Екскретира се с жлъчката. Има придружаващо противовъзпалително действие и $t_{1/2}$ 8 дни. Неговата PRC е С. Прилага се при *мултибациларни форми на лепра*, перорално обичайно в ДД 100 mg в комбинация с дапсон* и рифампицин. Може да се назначи в ДД 50 mg, придружена с еднократен месечен прием на 300 mg под наблюдение. При деца на 10 до 14 г. се назначава в ДД 50 mg, през ден. Антилепрозният ефект се развива след 6 до 7 седмици. Може да предизвика червеникавокафяво оцветяване на кожата, пигментация на конюнктивата, фототоксични реакции, анорексия, коремни болки, диария и отлагане на кристали клофазимин в чревната лигавица. Намалява резорбцията на рифампицин. При пациенти с тежки череннодробни заболявания е необходима корекция на дозата. Противопоказан е при ЧН и свръхчувствителност към лекарството.

DAPSONE* – INN (АТС код: J04BA02)

●**Avlosulfon*** – таблетки по 25 и 50 mg. Дапсон (diaminodiphenylsulfone) е лепростатично лекарство от групата на сулфоните. Действа подобно на сулфонамидите – *инхибира дихидрофолатредуктазата и потиска синтеза на фолиева киселина*. Има висока орална бионаличност и добро разпределение в телесните тъкани и течности. Достига високи концентрации в кожата, мускулите, черния дроб и бъбреците, където се задържа до 3 седмици след прекратяване на терапията. Има $t_{1/2}$ 24 до 48 h. Метаболизира се чрез ацетилиране в черния дроб. Екскретира се основно чрез жлъчката (претърпява enterohepatalen кръговрат) и отчасти с урината, в ацетилиран вид. При *различни форми на лепра* дапсон се назначава перорално, в ДД 100 mg, в комбинация с рифампицин и клофазимин*. При деца на възраст от 10 до 14 г. ДД е 50 mg, в един прием. Обикновено се понася добре. При дефицит на Г6ФД може да предизвика хемолиза. Наблюдават се СЧ, обриви, пруритус, метхемоглобинемия. Дапсон може да индуцира erythema nodosum leprosum (трудно разграничима от основното заболяване), която се овладява с назначаване на ГКС или талидомид. Освен за лечение на лепра, се прилага и при херпетиформен дерматит.

RIFAMPICIN – INN (АТС код: J04AB04)

За лечение на лепра рифампицин се прилага в комбинации с дапсон* и клофазимин*. При възрастни се назначава в ДД 600 mg еднократно месечно, при контролирано наблюдение на приема. Курсът на лечение продължава от 6 мес. (при олигобациларни форми) до минимум 12 мес. (при мултибациларни форми). При единични кожни лезии на

олигобациларна форма се комбинира с миноциклин* и офлоксацин. При деца от 10 до 14 г. се назначава в еднократна месечна доза 450 mg, под наблюдение.

J05 АНТИВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

➤ **ДНК вируси:** вакуолизиращ вирус (причиняващ брадавици); аденовируси; herpes simplex и varicella/zoster вируси, цитомегаловируси; вариолни вируси; хепатит В и D вируси и др.
➤ **РНК вируси:** полиовируси, коксакивируси, ЕСНО вируси, риновируси, шапни вируси; хепатит А, С, Е и G вируси; реовируси, ротавируси; грипни и парагрипни вируси; HIV1 и HIV2; синцитиален респираторен вирус, вирус на беса, на японския и кърлежовия енцефалит, на птичия грип, рубеолата, морбили, паротита, жълтата треска, денгата и др.

J05A Препарати, действащи директно върху вируса

SOFOSBUVIR & VELPATASVIR (ATC код: J05A000)

● **Epclusa®** (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg софасбувир и 100 mg велпатасвир в бутилки (оп. 28 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
▲ Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което след активиране (фосфорилиране) инхибира HCV NS5B РНК-зависимата полимераза, участваща във вирусната репликация. Велпатасвир инхибира както вирусната митохондриална РНК-зависима полимераза, така също сглобяването на HCV вирионите.

Показания: За лечение на *възрастни* с хронична инфекция, причинена от HCV.

Приложение: ДД е таблетка на ден, приета със или без храна.

Взаимодействия: Силните индуктори на CYP450 (рифампицини, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фитопродукти на жълтия кантарион) могат да намалят терапевтичната ефективност на Епклуза.

Нежелани реакции: Брадикардия, AV блок. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някои от съставките на продукта, кърмене.

J05AB Нуклеозидни и нуклеотидни аналози (без средства за лечение на СПИН)

ACICLOVIR – INN (ATC кодове: D06BB03, G01AF02, J05A01 и S01AD03)

● **Acic® 200** (Hexal AG) – дермален крем 5% 2 g (оп. 1 бр.); таблетки 200 mg (оп. по 25 и 100 бр.). ● **Aciclovir Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 200 и 400 mg (оп. 10 бр.); дермален крем 5% в туби по 5 и 10 g (оп. по 1 бр.). ● **Aciclovir ABR®** (Антибиотик-Разград АД) – дермален крем 5% в туби по 5 и 10 g (оп. по 1 бр.). ● **Aciclovir AL® 200** (Aliud Pharma GmbH) – таблетки 200 mg (оп. 25 бр.), 400 mg (оп. 35 бр.) и 800 mg (оп. 35 бр.). ● **Acyclostad®** (Stada Arzneimittel AG) – дермален крем 5% в туби 2 g (оп. 1 бр.). ● **Acyclovir Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – дермален крем 5% в туби по 5 и 20 g (оп. по 1 бр.). ● **Antitherpin®** (Софарма АД) – дермален крем 5% в туби по 5, 10, 20 g (оп. 1 бр.). ● **Viranti®** (Alvogen IPCo S.àr.l) – пръчица за кожа (cutaneous stick) 5% 3 g (оп. 1 бр.). В 1 пръчица се съдържат 150 mg ацикловир. ● **Zovirax®** (Гласко СмитКлайн ЕООД) – прах за инфузионен разтвор 250 mg в стъклен флакон (оп. 5 бр.); дермален крем 5% в туби по 2 и 10 g (оп. по 1 бр.); очен унгвент 3% 4.5 g (оп. 1 бр.). ▼ *Оралната бионаличност на ацикловир е ниска (15–30%), СПП 15%, t_{1/2β} 2,5 h и уринната екскреция 75%/24 h.* При пациенти с ХБН средният плазмен полуживот на ацикловир е 19,5 h, а по време на хемодиализа – около 5,7 h. Плазмените концентрации на ацикловир по време на диализа се намаляват с 60%. Преминава ХЕБ и ликворните му концентрации са 50% по-ниски от плазмените. ▲ Ацикловир е *гуанозинов аналог*. След като навлезе в инфектираните клетки на макроорганизма вирусната тимидин-киназа го фосфорилира до моно-, ди- и трифосфат. Ацикловир-трифосфатът избиращо блокира вирусната ДНК полимераза (обратна транскриптаза). Той *проверява 200 пъти по-силен афинитет към вирусната тимидин-киназа в сравнение с тази на клетките на макроорганизма.* Има висока специфичност по отношение на *Herpes simplex (вирус тип 1 и тип 2) и varicella-zoster virus*, *като е сравнително по-активен спрямо Herpes simplex*. Повлиява също, но в по-слаба степен, *вируса на Epstein-Bar* (причиняващ glandularna треска у *възрастни*) и *цитомегаловируса*, причиняващ ретинит (който може да доведе до ослепяване) и увреждащ фетуса.

Показания: Инфекции, причинени от H. simplex virus, Varicella-Zoster virus и Cytomegalovirus.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Ацикловир се приема с достатъчно количество течности и когато е възможно след хранене. При малки деца и възрастни пациенти, които не могат да поглъщат таблетките, е необходимо предварителното им суспендиране с минимум 50 ml вода, която трябва да се разбърка преди пиене. При ПНВ и пациенти с УБФ се използват по-малки дози и е необходимо съобразяване с КК. (1) За лечение на *herpes simplex инфекции на възрастни и деца над 2 г.* ацикловир се приема в доза 200 mg 5 пъти дневно през 4-часови интервали (като нощната доза се пропуска). Лечението трябва да продължи 5 дни, но при тежки първични инфекции може да бъде по-дълго. При КК под 10 ml/min ацикловир се приема в доза 200 mg/12 h. При тежко имунокомпрометирани пациенти или при пациенти с увредена чревна резорбция ЕД може да бъде удвоена до 400 mg или да се премине на венозно приложение. Лечението трябва да започне възможно по-рано след началото на инфекцията. При рецидивизиращи случаи лечението трябва да започне по време на продромалния период или когато лезиите се появят за пръв път. (2) За *профилактика на herpes simplex при имунокомпрометирани пациенти* възрастни ацикловир се приема в доза 200 mg/6 h. При тежко имунокомпрометирани пациенти (напр. след трансплантация на костен мозък) или при пациенти с увредена чревна резорбция се препоръчва венозното приложение на препарата. (3) За *профилактика на тежки форми и често повтарящи се инфекции с генитален херпес симплекс*

вирус, при пациенти с нормален имунитет ацикловир се приема орално в доза 200 mg/6 h или 400 mg/12 h в продължение на не повече от 6 до 12 мес. Някои пациенти могат да постигнат ефективна профилактика с ацикловир в орална доза 200 mg/8 h и дори 200 mg/12 h. При пациенти с *тежък имунен дефицит* се препоръчва дозировка от 400 mg/6 h, а при данни за нарушена чревна резорбция се преминава на i.v. инфузия на ацикловир. (4) За *лечение на варицела и herpes zoster при възрастни* с НБФ препаратът се назначава орално пет пъти на ден в доза 800 mg/4 h, като се пропуска нощната доза. Лечението продължава от 5 до 7 дни. При КК под 10 ml/min обаче ацикловир се приема в доза 800 mg/12 h, а от 25 до 10 ml/min – по 800 mg/8 h. При тежко имунокомпрометирани болни или пациенти с нарушена чревна резорбция се препоръчва венозна инфузия на продукта. (5) За *лечение на варицела при деца* от 2 до 5 г. ацикловир се приема орално в доза 400 mg/6 h в продължение на 5 дни; деца над 6 г. – 800 mg/6 h в продължение на 5 дни. ДД ацикловир може да се изчисли по-точно в зависимост от т.м. на детето, респ. 20 mg/kg/6 h. (6) Венозно ацикловир се инфузира в продължение на 60 min (със или без перфузор). За целта 250 mg субстанция се разтварят в 10 ml вода за инжекции или физиологичен разтвор, които се добавят към флакона и той се разклаща. Така приготвеният разтвор се разрежда с физиологичен разтвор до концентрация не по-висока от 5 mg/ml. При възрастни ЕД ацикловир се разрежда до обем 100 ml. При новородени и малки деца обемът на инфузионния разтвор е 20 ml/ЕД. При стайна температура инфузионният разтвор е стабилен 12 h. а) При херпесен енцефалит на възрастни пациенти с НБФ ацикловир се инфузира венозно в доза 10 mg/kg/8 h в продължение на 10 дни. б) За профилактика на инфекции, причинени от H. simplex virus при имунокомпрометирани болни ацикловир се инфузира венозно в доза 5 mg/kg/8 h в продължение на 5 дни. в) При инфекции, причинени от Varicella-Zoster virus ацикловир се инфузира венозно в доза 5 mg/kg/8 h 5 дни. г) При имунокомпрометирани болни с инфекции, причинени от Varicella-Zoster virus ацикловир се инфузира венозно в доза 10 mg/kg/8 h 5 дни при условие, че е налице НБФ. д) За профилактика на цитомегаловирусна инфекция при пациенти с НБФ и костно-мозъчна трансплантация ацикловир се инфузира венозно в доза 500 mg/m²/8 h. Инфузиите започват 5 дни преди трансплантацията и продължават до 30-ия ден след нея (общо 35 дни). Ако след това се премине на орална приложение с високи ДД ацикловир в продължение на 6 мес., честотата на виремията и леталитет значително намаляват. (7) *Венозни инфузии при деца*. а) При деца над 3-месечна възраст и повече с инфекции, причинени от херпес симплекс вирус (без енцефалит!) или варицела-зостер вирус ацикловир се инфузира i.v. в доза 250 mg/m²/8 h 5 дни (при НБФ). б) а) При деца над 3-месечна възраст и повече с херпесен енцефалит ацикловир се инфузира i.v. в доза 500 mg/m²/8 h 10 дни (при НБФ). в) При новородени и кърмачета до 3-месечна възраст с НБФ с неонатален херпес или при съмнение за такъв препоръчителната дозировка на ацикловир е 20 mg/kg/8 h. При заболяване, засягащо само кожата и лигавичните мембрани, инфузиите продължават 14 дни, а при дисеминирано заболяване или засягане на ЦНС – 21 дни. (8) При *кожни поражения на устните и лицето*, предизвикани от H. simplex virus, при възрастни и деца със запазен имунитет дермалният крем се прилага 5 пъти на ден (нощната доза се пропуска) през 4-часови интервали в продължение обикновено на 4 или 5 дни (в по-тежки случаи до 10 дни). Използва се памучно тампонче, за да се нанесе необходимото количество крем върху инфектирания кожен участък. Трябва да се обхване както областта с видими прояви на херпесна инфекция (мехурчета, подуване, зачервяване), така също и съседните на нея участъци. Вместо дермалния крем може да се използват дермалните пръчици за кожа (по 1 пръчица през 4 h). При пациенти с *тежък имунен дефицит* (болни от СПИН или след костно-мозъчна трансплантация) е нужно да се обсъди комбинирана терапия с пероралната форма на ацикловир или с друго противовирусно средство със системно действие. (9) При *кератит*, причинен от H. simplex се използва *очният унгвент* (вж. гл. S01AD).

Взаимодействия: При комедикация със зидовудин са наблюдавани сомнолентност и летаргия. Препаратите циклоспорин, амфотерицин В и аминоксидите засилват нефротоксичността на ацикловир. Уринната екскреция на метотрекат се понижава при комедикация с ацикловир.

НЛР при системна (р.о./i.v.) апликация: С честота $\geq 1\%$ – гадене, повръщане, диария, главоболие, енцефалопатия (при i.v. въвеждане), флебит (при i.v. въвеждане), халюцинации (във високи ДД при р.о. или i.v. приложение). С честота от 0.1% до 1% – безпокойство, световъртеж, обърканост, замаяност, оток, артралгия, фарингит, констипация, болки в корема, обрив, отпадналост. С честота $< 0.1\%$ – тремор, гърчове, кома, левкопения, неутропения, кристалурия, безапетитие, астения, елевация на аминотрансферазите, хепатит, синдром на Stevens–Johnson, токсична епидермолиза, тромботична тромбоцитопенична пурпура, анафилаксия. При *плазмени концентрации ацикловир над 0,25 mg/ml* съществува нефротоксичен (развитие на интерстициален нефрит и др.) и невротоксичен риск. *Нефротоксичността* се среща главно при i.v. приложение в 5% до 10% от случаите и се дължи на преципитация на ацикловировир под форма на кристали в бъбречните тубули. Тя има обратим характер. Изисква адекватна хидратация и намаляване на ДД. *Невротоксичността* се среща при 1% до 4% от пациентите. Манифестира се с променена сетивност, тремор, делир, много силно главоболие, гърчове, ЕПН. Ацикловир се отстранява чрез хемодиализа. **НЛР при локална апликация:** Парене, щипане, еритем, сърбеж. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ацикловир, валацикловир, ганцикловир, ПЕГ. Дермалният крем не трябва да се нанася върху конюнктивите.

BRIVUDINE* – INN (ATC код: J05AB15)

● **Brivir*** (Berlin-Chemie AG – Menarini Group) – таблетки 125 mg (оп. по 1, 7 и 35 бр.). ▲ Представлява аналог на нуклеозида тимидин. Има $t_{1/2}$ 16.5 h. Активният му метаболит – бривудинтрифосфат, потиска вирусната ДНК полимераза и селективно инхибира репликацията на *Herpes simplex virus* и *varicella-zoster virus*.

Показания: За лечение на *остра инфекция, причинена от Herpes zoster*, при възрастни пациенти със запазена имунна система.

Приложение: На възрастни се прилага *орално* по 125 mg на ден в продължение на 7 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано, за предпочитане до 72 h от появата на първите кожни лезии или до 48 h от появата на везикулите. Не се налага промяна в дозировката при бъбречна или ЧН, а също при ПНВ. След първия 7-дневен лечебен курс втори не трябва да се провежда. Бривудин се отличава с много висок терапевтичен индекс.

Фармакологично активният метаболит на бривудин обаче е *ензимен инхибитор*, който и засилва токсичността на 5-FU и флуцитозин.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества, едновременно приложение с 5-FU или флуцитозин, имунокомпрометирани болни.

GANCICLOVIR – INN (ATC код: J05AB06)

● **Cymevene®** (F.Hoffmann-La Roche Inc) – субстанция 500 mg/10 mg в стъклени флакони (оп. 1 и 5 бр.). ▼ При пациенти с НБФ има $t_{1/2}$ 3,5-4 h, а при УБФ – до 28,5 h. Не се метаболизира и се екскретира с урината. Механизмът на действие е идентичен с този на ацикловир. Ганцикловир е синтетичен аналог на 2'-deoxy-guanosine, инхибира елонгацията на вирусната ДНК. Потиска репликацията на цитомегаловирус, H. simplex – тип I и II, Epstein-Barr вируса, varicella-zoster вируса и herpes virus 6.

Показания: Цитомегаловирусни инфекции, главно *ретинит при имунокомпрометирани болни*.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Под форма на *венозни инфузии* с продължителност 1 h. Отначало се приготвя 5% изходен разтвор, който след това се разрежда до подходящия за инфузия 1% разтвор (10 mg/ml). Обичайната начална доза при вирусен ретинит е 5 mg/kg/12 h или 2,5 mg/kg/8 h. Курсът на лечение е от 14 до 21 дни. За да се предотвратят рекурентни явления особено у имунокомпрометирани болни, се преминава няколко седмици на поддържащо лечение с по-ниски дози – 6 mg/kg пет дни от седмицата. При неефективност целият лечебен курс може да бъде повторен.

Нежелани реакции: Неутропения (при 40% от случаите), тромбоцитопения (в 20%), анемия, фебрилитет, обриви, повишаване серумните нива на уреята и креатинина. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ганцикловир или ацикловир, неутрофили под 500/ml и тромбоцити под 25 000/ml.

RIBAVIRIN – INN (ATC код: J05AB04)

● **Copegus®** (Рош България ЕООД) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 28, 42, 112 и 168 бр.). ● **Ribavirin Mylan®** (Generics Ltd) – капсули 200 mg (оп. по 56, 84 и 112 бр.). ● **Tribavirin (BAN)**. ▼ Рибавирин претърпява екстензивен първопасажен чернодробен метаболизъм, поради което има орална бионаличност 45–65%. Не се свързва с плазмените протеини. Метаболизира се чрез фосфорилиране и хидролиза. Метаболитите му се излъчват с урината. При орално приложение в доза 600 mg/12 h неговата C_{ss} се достига след 4 седмици. След прекратяване на лечението рибавиринът се отделя много бавно поради бавно освобождаване от тъканите. ▲ Рибавирин е синтетичен *нуклеозиден аналог* с антивирусно действие срещу РНК и ДНК вируси. Комбинираното му приложение с interferon alfa, peginterferon alfa или софосбувир има *терапевтичен ефект при хепатит С*. Предполага се, че рибавирин *повлиява също корона-вирусите*, вкл. причинителя на тежкия остър респираторен синдром (ТОРС, SARS) и *респираторния синцитален вирус*.

Показания: Лечение на хроничен хепатит С (като част от комбинирана схема, а не като монотерапия); бронхит, причинен от респираторен синцитален вирус (оспорвана индикация).

Приложение: ДД рибавирин се разделя на 2 приема. Препаратът се приема по време на хранене в комбинация с инжекционен разтвор на interferon alfa или peginterferon alfa. Препоръчаната ДД рибавирин за пациенти с т.м. до 75 kg е 1 g (400 mg сутрин и 600 mg вечер), а при т.м. над 75 kg е 1,2 g (600 mg сутрин и 600 mg вечер). ДД рибавирин трябва да се намали на 600 mg (200 mg сутрин и 400 mg вечер) при стойности на Hb от 100 g/l до 80 g/l или при болни без значително сърдечно заболяване, получили понижение на Hb с ≥ 20 g/l в продължение на 4 седмици. При Hb под 80 g/l, а също ако не се поддържа Hb 120 g/l на четвъртата седмица след редукция на дозата, лечението се преустановява до отзвучаване на промените. При възстановяване на лечението рибавирин се прилага в ДД 600 или 800 mg. При терапия с рибавирин трябва да се извършат стандартни хематологични и биохимични изследвания на втората и четвъртата седмица, и периодично – по време на лечението.

Рискова категория за бременността: X.

Взаимодействия: Оралната бионаличност на рибавирин намалява при едновременното му приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и симетикон. Рибавирин потенцира терапевтичните и НЛР на диданозин (невропатия, панкреатит, чернодробна стеатоза).

Нежелани реакции: Главоболие, умора, фебрилитет, гадене, анорексия, артралгия, миалгия, безсъние, раздразнителност, депресия, алоpecia, сърбеж, дерматит; хемолитична анемия (в началото на лечението и понякога изискваща намаляване на ДД), левкопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към рибавирин, анамнеза за ИБС през последните 6 мес., бременност, кърмене.

VALACICLOVIR – INN (ATC код: J05AB11)

● **Valdacic®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Valtrex™** (GSK) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 10, 30, 42 и 90 бр.). ▲ Ацикловир е пуринов аналог. *In vitro* е активен срещу H. simplex тип 1 и тип 2, Varicella-zoster вируса, цитомегаловируса, вируса на Epstein-Barr вирус и човешки херпес вирус 6.

Показания: Herpes zoster инфекция. Повлиява успешно болката, свързана с херпесната инфекция, като намалява нейната сила и продължителност. Влияе добре и на следхерпесната невралгия. Показан е при Herpes simplex инфекции на кожата и лигавиците, вкл. първичен и рецидивиращ генитален херпес.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: При инфекция, причинена от H. zoster, на *възрастни* препаратът се назначава *орално* по 1000 mg/8 h в продължение на 7 дни. При инфекция, причинена от H. simplex, той се предписва по 500 mg/12 h в продължение на 5 дни. В периоди на рецидиви лечението продължава 5 дни. При началните по-тежки епизоди лечението трябва да е с

продължителност 10 дни. Лечението следва да започне възможно най-рано. При рецидиви на Herpes simplex най-добре е лечението да се провежда по време на продромалния период или веднага след първите прояви или симптоми. При ПНВ не се налага промяна на ДД, ако няма значително увреждане на бъбречната функция. Необходимо е поддържане на адекватно оводняване на организма. При пациенти на хемодиализа се препоръчват същите дози валцикловир като тези при болни с КК по-нисък от 15 ml/min. Препаратът се прилага след хемодиализата. При болни с лека или средна по тежест цироза (когато чернодробните регенеративни функции са запазени) не е необходима корекция на ДД.

Нежелани реакции: Повдигане, главоболие. При имунокомпрометирани болни, получавали високи дози валацикловир (8 g/24 h) продължително време, са наблюдавани симптоми на БН, микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения. Валацикловир няма канцерогенен потенциал при мишки и плъхове. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ацикловир и валацикловир.

VALGANCICLOVIR – INN (АТС код: J05AB14)

● **Alvanocy®** (Alvogen IP Co.S.ar.l.) – филм-таблетки 450 mg (оп. 60 бр.). ● **Valcyte®** (Рош България ЕООД) – филм-таблетки 450 mg (оп. 60 бр.). ▼ След орално приложение под влияние на чревните и чернодробните естерази валганцикловир бързо се превръща в ганцикловир. Последният е синтетичен аналог на 2'-дезоксигуанозин, който инхибира репликацията на херпесните вируси. Чувствителни към препарата са цитомегаловирусите (CMV), herpes simplex вирус 1 и 2, Epstein-Barr вируса, варицела-зостер вируса и хепатитен вирус В. Вирустатичната активност на ганцикловир се дължи на инхибиране на синтеза на вирусната ДНК чрез конкурентно инхибиране инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфата в ДНК от вирусната ДНК полимераза. След фосфорилиране, полученият ганцикловир трифосфат се инкорпорира във вирусната ДНК и прекъсва елонгацията на вирусната ДНК.

Показания: Цитомегаловирусен ретинит у имунокомпрометирани пациенти.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Валганцикловир се предписва орално и се приема по време на хранене. При **активна форма на цитомегаловирусен ретинит** лечението започва с 900 mg/12 h и продължава 3 седмици. След този срок се преминава на ПД 900 mg/24 h. В случай на влошаване на ретинита въвеждащото лечение може да се повтори. При УВФ валганцикловир се дозира съобразно стойностите на КК. При пациенти на хемодиализа обаче се препоръчва лечението да се проведе с ганцикловир. При лечение с валганцикловир се мониторира ПКК и броят на тромбоцитите. Удълженото начално лечение повишава миелотоксичния риск.

Нежелани реакции: Диария, гадене, орална кандидоза, болки в горната половина на корема, констипация; фебрилитет, лесна уморямост, цефалгия, грипозни симптоми, намаляване на т.м., анорексия, дехидратация, кахексия, отоци на краката; неутропения, анемия, тромбоцитопения; дерматит, нощно изпотяване, сърбеж; кашлица, назофарингит, инфекция на ГДП, диспнея, *Pneumocystis carinii* пневмония, бронхит, продуктивна кашлица; безсъние, замаяване, депресия, периферна невропатия, парестезия; ablatio retinae, синусит, замъглено зрение; алергични реакции. *Таблетките Valcyte не трябва да се трошат, чупят или размачкват, защото препаратът се счита за потенциално тератогенен и канцерогенен. Трябва да се избягва прякят контакт на счулените или размачканите таблетки Valcyte с кожата и лигавиците. Ако това все пак стане, мястото бързо се измива обилно със сапун и вода. Очите следва да се промият обилно с чешмяна вода.* **Противопоказания:** Свръхчувствителност към валацикловир и ганцикловир; бременност; кърмене; деца.

VIEKIRAX® (АТС код: не е определен) (AbbVie SA) – филм-таблетки (оп. по 14 и 56). Всяка таблетка съдържа: омбитасвир – 12.5 mg, паритапревир – 75 mg и ритонавир – 50 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: Хроничен хепатит С при възрастни.

Приложение: Препоръчаната ДД е 1 таблетка по време на хранене 1 път на ден. При генотип 1a, 1b и 4 без цироза терапията продължава 12 седмици. При наличие на цироза терапията продължава 24 седмици.

Нежелани реакции: Анемия, безсъние, гадене, сърбеж, астения, хипербилирубинемия, аминотрансферазна елевация. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта; комедикация с амиодарон, хинидин, алфузосин, ерготамин, терфенедин*, статини, кветиапин, салметерол, еинил-естрадиол съдържащи контрацептиви; тежко УЧФ.

JA5AC Циклични амини за лечение на грип

AMANTADINE (вж. гл. N04BB). Заедно с римантадин се отнася към т. нар. *M2 инхибитори*. Те блокират йонен канал, формиран от протеин M2 (инкорпориран във вирусната мембрана) и потискат началната фаза на вирусната репликация („разсъбличането”). M2 инхибиторите са активни при грипен вирус А (H1N1, H2N2 и H3N2), но не и при грипен вирус В. Амантадин не е активен срещу субтип H5N1 (птичи грип). За профилактика на сезонен грип той се приема по 100 mg на ден в продължение на 28 дни. За лечение на неусложнен *грип* се назначава в ДД 200 mg в продължение на 10 дни; ефективността му е максимална при ранно прилагане – още в първите 48 h.

RIMANTADINE – INN (АТС код: J05AC02)

● **Remantadin®** („Екофарм Груп” АД) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 2, 30, 40 или 50 бр.). ▼ При възрастни римантадин има t_{1/2} 25,4 h и СПП 40%. Той претърпява бърз чернодробен метаболизъм, като само 25% от приложената доза се екскретира с урината и майчиното мляко в непроменен вид. ▲ Римантадин потиска в ранен стадий вирусната репликация, вероятно като нарушава образуването на вирусната обвивка на грипен вирус А. Има антитоксично действие

и при грип, предизвикан от грипен вирус В. Римантадин повлиява М₂-гена на вириона на грипен вирус А. *In vitro* римантадин инхибира репликацията на трите изолирани при хора антигена на подтиповете на грипния вирус А – H1N1, H2N2 и H3N2. Римантадин не повлиява имуногенните свойства на инактивираната ваксина за грипния вирус от група А.

Показания: *Грип, причинен от различни щамове грипни вируси (особено серотип А₂). Активен е също спрямо вируса на кърлежовия енцефалит (централноевропейски и руски лятно-есенен), принадлежащ към групата Арбовируси. При грип, причинен от вирус В, има антитоксично действие.*

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Римантадин се приема орално след хранене. Той е ефективен, ако терапията започне в първите часове (24–48 h) от проява на грипните симптоми (миалгия, треска, главоболие, отпадналост, хрема). Лечението с римантадин се комбинира с витамин С (600 до 1000 mg/24 h орално) и фитостимуланти (напр. Esberitox N – 3 x 2 таблетки на ден). При фебрилитет над 38 °C се приемат антипиретици. По преценка на лекуващия лекар обикновено след 48–72-ия час може да се включат противокашлични средства, евентуално АБС и др. ① *За лечение на грип у възрастни* римантадин се приема по следната схема: I ден по 100 mg/8 h, II и III ден – по 100 mg/12 h, IV и V ден – 100 mg/24 h в 1 прием. За същата цел FDA препоръчва римантадин да се назначава по 100 mg/12 h в продължение на 5–7 дни. ② *При възрастни (вкл. ПНВ) с КК ≥10 ml/min МДД римантадин за лечение на грип е 100 mg (= 2 таблетки).* ③ *За профилактика на грип и грипоподобни заболявания при възрастни и деца ≥11 г. препаратът се предписва в ДД 50 mg в 1 прием в продължение на 10–15 дни или повече (докато продължава грипната епидемия).* ④ *За лечение на грип при деца на възраст от 11 до 14 г. римантадин се предписва по 50 mg/8 h, а на деца от 7 до 10 г. – по 50 mg/12 h. Продължителността на терапията е 5 дни.*

Предупреждение: При приемане на римантадин при ПНВ с АХ се засилва рискът от развитие на хеморагичен инсулт. При пациенти с епилепсия, приемащи антиконвулсанти, на фона на римантадин гърчовият праг се понижава и нараства конвулсивният риск. В този случай римантадин се назначава в МДД 100 mg в един прием.

Взаимодействия: Противогрипната активност на римантадин се засилва при *комедикация с Vitamin C и имуностимуланти (Esberitox N, Echinacea)*. Римантадин е съвместим *in vivo* с парацетамол и метамизол, а също с фарингеални и стоматоантисептици. Ацетилсалициловата киселина намалява плазмените му концентрации.

Нежелани реакции: Гастралгия, повръщане, безапетитие, метеоризъм, хипербилирубинемия; главоболие, замаяност, световъртеж, нарушена концентрация на вниманието, объркване, безсъние, безпокойство, повишена раздразнителност; ортостатична хипотензия; атропиноподобни НЛР. При *предозиране* – по-чести и тежко проявени атропиноподобни НЛР (вкл. халюцинации), слята реч, камерни тахикардии, атаксия, тремор, гърчове. Аритмиите се повлияват с бета-блокери. М-холинолитичи не трябва да се използват. Диализни методи се препоръчват само при изразена БН. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към римантадин или амантадин, остри чернодробни заболявания, остри и тежки хронични бъбречни заболявания, остри чернодробни заболявания, тиреотоксикоза, повишена чувствителност към римантадин, кърмене.

J05AE Протеазни инхибитори

☞ Протеазните инхибитори са *пептидоподобни вещества, които се свързват обратимо и блокират вирусната протеаза*, ензим участващ във формирането на gp120 и gp41. *Новообразуваните вируси не могат да съзряят и са функционално непълноценни, т.е. не могат да заразяват други клетки. При самостоятелно им приложение бързо се развива резистентост и най-често се прилагат в комбинация със зидувудин, диданозин и ставудин.*

ATAZANAVIR – INN (ATC код: J05AE08)

● **Reyataz®** (Bristol-Mayers Squibb EEIG) – капсули по 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 6 и 60 бр.); перорална прахообразна субстанция 50 mg/1,5 g във флакони по 180 g (оп. 1 бр.). *Блокира HIV протеазата.*

Показания: За лечение на HIV-инфектирани възрастни, които са преминали антиретровирусен терапевтичен курс с други две APC.

Приложение: На възрастни пациенти препоръчаната ЕД Reyataz® е 300 mg в 1 р.о. прием, заедно с храна. Reyataz® се прилага обикновено в комбинация с ритонавир. В случай, че се използва тройната комбинация от Reyataz®, ритонавир и диданозин, последният препарат трябва да се приема 2 h след първите два.

Нежелани реакции: Липодистрофия, анорексия или повишен апетит, намаление/увеличение на т.м., тревожност, депресия, нарушение на съня, безсъние, цефалгия, амнезия, объркване, сънливост, нарушена походка, пожълтяване на склерите, синкоп, хипертония, отоци, палпитации, диспнея, коремна болка, дисария, гадене, повръщане, хипербилирубинемия, жълтеница, повишаване серумните нива на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза, хепатит, алопеция, пруритус, артралгия, миалгия, хиперкератинизация, хематурия, протеинурия, нефролитиаза, гинекомастия.

Противопоказания: Свръхчувствителност към Reyataz® или неговите съставки (помощните вещества), умерена до тежка ЧН, бета и деца до 18 г., комедикация с рифампицин, комедикация с ензимни инхибитори на CYP3A4 (астемизол*, терфенадин*, цизаприд*, хинидин, ерготамин, дихидроерготамин, мертилпергометрин) и продукти съдържащи жълт кантарион (Esbericum®, Remotiv®).

DARUNAVIR – INN (ATC код: J05AE10)

● **Darunavir Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки 75 mg (оп. 480 бр.); филмирани таблетки 150 mg (оп. по 60 и 240 бр.); филмирани таблетки от 300, 400, 600 и 800 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Дарунавир е инхибира димеризацията и каталитичната активност на HIV-1 протеазата и предотвратява съзряването на вирионите.

Показания: Дарунавир се прилага едновременно с ниска доза ритонавир плюс други АРС за лечение на HIV-1 инфекция, вкл. при възрастни, преминали антиретровирусна терапия и деца над 3 г. с т.м. поне 15 kg. При вземане на решение за започване на терапия с дарунавир, съчетана едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да се обсъди провежданото преди това лечение при всеки отделен пациент и видовете мутации, свързани с различните АРС. Лечението следва да се ръководи от изследванията на генотипа и фенотипа, когато това е възможно.

Приложение: Не се препоръчва корекция на ДД при пациенти с умерено УЧФ или УБФ. (1) Препоръчителната доза дарунавир за *възрастни пациенти*, на които е прилагана антиретровирусна терапия е 600 mg/12 h, приеман едновременно с ритонавир в доза 100 mg/12 h, с храна. (2) Препоръчителната доза дарунавир за *пациенти от 3 до 17 г.*, на които е прилагана антиретровирусна терапия е дадена в следната таблица:

Таблица J10. Дозираане на дарунавир при деца

Телесна маса (kg)	ДД в един прием с храна
≥ 15 – 29 kg	600 mg дарунавир плюс 100 ритонавир
≥ 30 – 39 kg	675 mg дарунавир плюс 100 ритонавир
≥ 40 kg	800 mg дарунавир плюс 100 ритонавир

Взаимодействия: Дарунавир е инхибитор на CYP3A, поради което може да повиши плазмените нива на невролептиците, ТЦА, кларитромицина, статините. Очаква се ензимните индуктори фенобарбитал, фенитоин и други да понижат плазмените му концентрации.

Нежелани реакции: Чести – ЗД, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, безсъние, диария, повръщане, болки в корема, елевация на плазмените нива на аминотрансферазите, метеоризъм, обрив, сърбеж; редки – намален КК, ксероза, артралгия, хиперхидроза, дерматит, стоматит, хейлит, хематемеза, обложен език, ринорея, брадикардия, палпитации, зрителни нарушения, безпокойство, обърканост, понижаване броя на неутрофилите, *herpes simplex*, тромбоцитопения, левкопения, анемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, кърмене.

FOSAMPRENAVIR CALCIUM – INN (ATC код: J05AE07)

● **Telzir®** (ViiV HealthCare UK Ltd.) – филмирани таблетки 700 mg (оп. 60 бр.).

Показания: За лечение на СПИН в комбинация с ритонавир (в ниски ДД) и други АРС. Фозампренавир е прекурсор на ампренавир и не трябва да се прилага с други лекарства, съдържащи ампренавир.

Приложение: При деца над 6 г. с т.м. поне 39 kg и при възрастни фозампренавир се назначава орално в доза 700 mg през 12 h плюс 100 mg ритонавир 1 път на ден. При възрастни пациенти с умерено чернодробно заболяване се приемат 350 mg фозампренавир през 12 h плюс 100 mg зидовудин 1 път на ден.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някой от продуктите, комедикация със субстрати на CYP3A4 (алфузозин, амиодарон, астемизол*, кветиапин, хинидин, терфенадин*, силденафил), комедикация с ензимните инхибитори (ловастатин, симвастатин) или с ензими индуктори на същия ензим.

INDINAVIR – INN (ATC код: J05AE02)

● **Crixivan®** (MSD) – капсули по 200 mg (оп. 180 бр.) и 400 mg (оп. 180 бр.). ▼ Индинавир има $t_{1/2}$ 2 h и СПП 60%. Приет на гладно той се резорбира добре, но висококалоричната, богата на мазнини и белтъци храна, намалява значително резорбцията му. Индинавир блокира HIV-протеазата. *Предотвратява деленето на прекурсора на вирусните протеини*, извършващо се по време на съзряването на новообразуваните вирусни частици. Получените *незрели вирусни частици* не са инфектабилни и не могат да предизвикат нови цикли на HIV-инфекция. Препаратът инхибира незначително еукариотните протеази (ренин, човешки катепсин D, човешка еластаза, фактор Ха).

Показания: HIV-1-инфекция в комбинация с други АРС.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Орално 1 h преди или 2 h след хранене. При нормална чернодробна и НБФ индинавир се назначава по 800 mg/8 h. По-ниска дозировка (600 mg/8 h) се използва при болни със съпътстваща ЧН и нефролитиаза или при комедикация с кетоназол.

Взаимодействия: Indinavir потиска метаболизма на рифабутин и увеличава плазмените му нива. Кетоназол е силен инхибитор на цитохром CYP 3A4 и увеличава плазмените нива на противовирусния агент. В случаите на комбинирана терапия на indinavir с *didanosine* се препоръчват 3-часови интервали между приемането на двете лекарства.

Нежелани реакции (в 5% от наблюдаваните случаи): Главоболие, диария, астения, обрив, сетивни нарушения, суха кожа, повръщане, световъртеж, флатуленция, безсъние, сърбеж, ксеростомия, коремна болка, киселинна регургитация, миалгия, фармакогенна нефролитиаза (при ДД >2,4 g); в около 10% от случаите – транзитрна хипербилирубинемия, увеличение на серумните нива на трансаминазите, намаление на неутрофилите, хематурия, протеинурия, кристалурия.

Противопоказания: Свръхчувствителност към индинавир; комедикация с лекарства, представляващи субстрати на цитохром CYP 3A4 (астемизол*, цизаприд*, терфенадин*) поради възможно развитие на тежки аритмии; комедикация с анксиолитици поради предизвикване на продължителна седация и дори потискане на дихателния център.

NELFINAVIR – INN (ATC код J05AE04)

● **Viracept®** (Рош България ЕООД) – филм-таблетки 250 mg (оп. 270 бр.); перорален прах, съдържащ 50 mg нелфинавир/g прах, в пластмасови флакони по 144 g, плюс две дозировъчни пластмасови лъжички – бяла с вместимост 1 g прах (= 50 mg нелфинавир) и синя с вместимост 5 g (= 250 mg нелфинавир). ▼ Нелфинавир има Vd 2–7 l/kg, СПП 98% и

$t_{1/2}$ 3,5–5 h. Той се екскретира с жлъчката под форма на метаболити (78%) и в непроменен вид (22%). Неговата МПК се измерва 2–4 h след р.о. приемане. Инхибира HIV-1 протеазата.

Показания: СПИН – самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози.

Приложение: На възрастни нелфинавир се назначава орално в доза 750 mg/8 h по време на хранене. На деца на възраст от 3 до 13 г. препаратът се предписва в доза от 20 до 30 mg/kg 3 пъти на ден по време на хранене или с лека закуска. Пероралният прах може да бъде смесван за не повече от 6 h с вода, мляко, пудинг или соево мляко. Дозата трябва да бъде точно измерена, като с дръжката на едната лъжичка се заравнява отмерваното количество прах. Деца над 13 г. трябва да приемат по 750 mg (= 3 сини лъжички) 3 пъти на ден.

Рискова категория за бременност: В.

Нежелани реакции: Диария (в 19% от случаите), повдигане, повръщане, флатуленция, коремни болки; намаляване концентрацията на вниманието, възбуда, депресия, замаяност, емоционална лабилност, хиперкинезия, безсъние или сънливост, главоболие, фебрилитет, суицидни намерения; кожни обриви, дерматит; хиперлипидемия, хиперурикемия, хипогликемия; бърбечна калкулоза, сексуални смущения; анемия, левкопения, тромбоцитопения; адинамия, мускулни крампи, миалгия, артралгия, болки в гърба; диспнея, фарингит, ринит, синусит; диафореза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нелфинавир, фенилкетонурия, ЧН; комедикация с астемизол*, терфенадин*, мидазолам, триазолам*, чийто метаболизъм протеазният инхибитор намалява.

RITONAVIR – INN (ATC код: J05AE03)

● **Norvir®** (Abbott Laboratories Ltd) – меки капсули 100 mg в оранжеви полиетиленови флакони с висока плътност, съдържащи по 84 капсули (оп. 4 флакона, респ. 336 капсули); перорален разтвор с концентрация 80 mg/ml във флакони по 90 ml (оп. 5 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 3–5 h и СПП 98–99%. Ritonavir се метаболизира чрез окисление в системата на чернодробния цитохром P450 главно от изоензимите CYP3A4 и в по-малка степен CYP2D6. *Инхибира HIV-1 и HIV-2 аспартил-протеазите*, което води до образуване на морфологично незрели частици HIV без инфектогенна активност. Ritonavir проявява много по-висок афинитет към HIV-протеазата и много нисък към човешките аспартил-протеази.

Показания: Болни, инфектирани с HIV-1 с напреднал или прогресиращ имунен дефицит.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: На *възрастни и деца >12 г.* се назначава по 600 mg/12 h орално по време на хранене. Ритонавир се прилага най-вече, за да засили ефекта на други протеазни инхибитори, защото инхибира техния метаболизъм.

Взаимодействия: Дискредитиране на ановулаторния ефект на хормонални контрацептиви.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, коремни болки, промени във вкуса, безапетитие, дразнене в областта на фаринкса, ксеростомия, оригване, язви по лигавицата на устата; парестезии около устните и периферни парестезии, хиперестезия, сънливост (понякога безсъние и тревожност), обриви, сърбеж, изпотяване; вазодилатация; астения, главоболие, фебрилитет, хиперлипидемия, миалгия, отслабване, намаляване серумните нива на T4; повишаване на гама-глутамилтрансферидазата, креатин фосфокиназата, триглицеридите, холестерола, пикочната киселина, амилазата, глюкозата, общия билирубин; хипокалиемия и хипокалциемия; левкопения, понижени нива на Hb. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Ritonavir или неговите ексципиенти, тежка ЧН, деца <12 г., комедикация с анксиолитици (поради засилване на сънотворния ефект и потискане на дишането); комедикация със средства с потенциална аритмогенна активност (клозапин, пироксикам, терфенадин*, хинидин, пропafenон); комедикация с рифабутин (поради многократно повишаване на серумните нива на този антибиотик се развива много по-често увеит).

SAQUINAVIR – INN (ATC код: J05AE01)

● **Invirase®** (F.Hoffmann-La Roche Inc) – твърди капсули 200 mg в стъклени бутилки (оп. 270 бр.). Саквинавир инхибира HIV протеазите.

Показания: СПИН (в комбинация с инхибитори на обратната транскриптаза на HIV).

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: На възрастни и деца >16 г. се предписва *орално* по 600 mg/8 h два часа след хранене.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (дексаметазон, карбамазепин, рифампин, фенитоин, фенobarбитал) понижават плазмените нива на саквинавир, а ензимният инхибитор кетоконазол ги повишава. *Saquinavir е ензимен инхибитор* и затова може да потисне метаболизма на препаратите астемизол*, терфенадин*, триазолам*, мидазолам и Secale алкалоидите, което засилва техните аритмогенни ефекти, свързани с удължаване на интервала Q–T.

Нежелани реакции: Гастралгия, диария, жълтеница, повишена активност на плазмените аминотрансферидази, главоболие, световъртеж, гърчове, сърбеж, кожни обриви, миалгия, фарингит, ринит, хемолитична анемия, тромбофлебит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към саквинавир, излагане на пряка слънчева светлина, комедикация с аритмогени.

SIMEPREVIR – INN (ATC код: J05AE14)

● **Olysio®** (Janssen-Cilag International N.V.) – капсули 150 mg (оп. по 7 и 28 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Блокира NS3/4A сериовата протеаза в хепатит С вируса и инхибира неговата репликация. Показан е при *хроничен хепатит С*. ДД е 150 mg в 1 прием с храната, в продължение на 12 седмици. Може да предизвика гадене, обрив, сърбеж, диспнея, фотосензитивност, хипербилирубинемия.

J05AF Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза за лечение на СПИН

ABACAVIR – INN (ATC код: J05AF06)

● **Ziagen™** (GlaxoSmith Kline) – филм-таблетки 300 mg (оп. 60 бр.); перорален разтвор с концентрация 20 mg/ml в полиетиленови флакони по 240 ml (оп. 1 бр. с дозираща спринцовка от 10 ml и полиетиленов адаптер за флакона). ▼ Абакавир има орална бионаличност 85% и $t_{1/2}$ 1,5 h. Той блокира вирусната ДНК полимераза и селективно предотвратява репликацията на HIV-1 и HIV-2.

Показания: СПИН (в комбинация със зидовудин, ламивудин или други АРС).

Приложение: Абакавир се прилага орално по 300 mg/12 h по време или извън приема на храна. При частично запазена бъбречна функция не е необходима промяна в ДД. Не се препоръчва приемане на абакавир в крайния стадий на БН.

Нежелани реакции: В 10% от случаите – гадене, повръщане, диария, сънливост, отпадналост; фебрилитет, главоболие, анорексия, алергични реакции в 3% от случаите (*понякога с тежки мултиорганни поражения*), налагащи спирането на терапията; лактацидоза. При прием на ЕД от 1200 mg, и ДД до 1800 mg, абакавир не води до развитие на НЛР. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към абакавир, тежка ЧН, бременност, кърмене.

DIDANOSINE – INN (АТС код: J05AF02)

● **Videx EC®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – ентérosолвентни капсули по 250 и 400 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Диданозин е синтетичен аналог на деоксиаденозина с $t_{1/2}$ 0,6–1,5 h и СПП <5%. Резорбцията му се намалява от храната. Той се разпределя добре в тъканите и биологичните течности. В ликвора концентрацията му е 20% от тази в плазмата. Екскретира се с урината и при КК <60 ml/min ДД трябва да се намали. Диданозин блокира HIV-вирусната ДНК полимераза (обратна транскриптаза).

Показания: СПИН. Показан за употреба най-често в комбинация с други АРС при HIV 1 инфекция.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Диданозин се назначава орално на гладно в доза 200 mg/12 h. На болни с т.м. <60 kg той се предписва по 125 mg/12 h, а на деца – по 120 mg/m²/12 h.

Взаимодействия: При комедикация с флуорохинолони или тетрациклини диданозин се приема най-малко 2 h след или преди тях, за да предотвратят ниски плазмени нива на тези антибактериални лекарства. Комедикацията с ганцикловир повишава оралната бионаличност на диданозина, но понижава тази на ганцикловира.

Нежелани реакции: Дозозависим фармакогенен панкреатит (изискващ диетичен режим и избягване на други панкреатоксични лекарства); неутропения, тромбоцитопения, анемия; периферна невропатия, кожни обриви, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими, диария, главоболие; провокиране на подагрозен пристъп. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на препарата, подагра.

ENTECAVIR – INN (АТС код: J05AF10)

● **Baraclude®** (Bristol-Myers Squibb Company) – таблетки по 0,5 и 1 mg (оп. по 30 бр.); перорален разтвор 0,05 mg/ml. ▲ Ентекавир е гуанозин-нуклеозиден аналог с активност срещу HIV обратната транскриптаза.

Показания: Възрастни пациенти с хроничен хепатит В. Използва се при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (когато черният дроб е увреден, но функционира нормално), при които се проявяват признаци, че вирусът продължава да се размножава, както и признаци за чернодробно увреждане (повишени нива на чернодробния ензим и данни за увреждане на чернодробната тъкан при биопсично изследване); декомпенсирано чернодробно заболяване (когато черният дроб не функционира нормално).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Ентекавир се приема р.о. веднъж дневно. При компенсирано чернодробно заболяване дозата зависи от това дали на пациента е проведено предходно лечение с нуклеозиден аналог (ламивудин и др.). Пациенти, на които не е прилагано такова лечение, получават доза от 0,5 mg ентекавир, а доза от 1 mg се използва при пациенти, които са приемали ламивудин, но вече не се повлияват от него. ДД от 0,5 mg може да се приема, със или без храна. При декомпенсирано чернодробно заболяване ДД е 1 mg и трябва да се приема най-малко 2 h преди или 2 h след хранене. При тези пациенти не се препоръчва спиране на лечението. Неговата продължителност се определя от повлияването на пациента. ДД ентекавир са по-ниски при пациенти с бъбречни увреждания, при които може да се използва пероралният разтвор.

Нежелани реакции: Рядко – лактатна ацидоза и хепатотоксичност; често – главоболие, умора, виене на свят и гадене.

LAMIVUDINE – INN (АТС код: J05AF05)

● **Epivir™** (GlaxoSmithKline) – филм-таблетки 150 mg (оп. 60 бр.); перорален разтвор с концентрация 10 mg/ml в полиетиленови флакони по 240 ml (оп. 1 бр. с дозираща спринцовка от 10 ml и полиетиленов адаптер за флакона).

● **Zeffix™** (GlaxoSmithKline) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.); перорален разтвор с концентрация 5 mg/ml в бутилки по 240 ml с полипропиленова дозираща спринцовка и адаптер за бутилката (оп. 1 бр.). ● **Lamivudine Teva** (Teva Pharma B.V.) – филм-таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ▼ Ламивудинът има орална бионаличност 80–85%. В черния дроб се превръща във фармакологично активен метаболит – ламивудин 5'-трифосфат, който блокира вирусната ДНК полимераза. Ламивудин има синергично със зидовудин действие, но *повлиява и зидовудин-резистентни HIV-щамове*. Комбинацията от двете АРС забавя развитието на резистентност.

Показания: Възрастни и деца над 12 г., инфектирани с HIV, с прогресивна имунна недостатъчност (брой на CD4⁺ клетките 500 mm³). Комбинацията ламивудин/зидовудин (*вж. Combivir – гл. J05AR*) забавя развитието на СПИН и намалява леталитета. Препаратът Zeffix е показан за лечение на *хроничен активен хепатит тип В*, при пациенти над 16 г., особено ако лечението с интерферон алфа е неефективно.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение. При СПИН на юноши и възрастни ламивудин се назначава *орално* по 150 mg (= 15 ml)/12 h, приет 1 h преди или 2 h след хранене (обикновено едновременно със зидовудин, предписан в ДД 600 mg, разделена в 2–3 приема). При *хроничен активен хепатит тип В* препоръчаната ДД Zeffix е 100 mg по време или извън хранене. При пациенти със запазен имунитет и прояви на сероконверсия на HBeAg и/или HBsAg може да се обсъди прекъсване на лечението със Zeffix. При спиране на терапията трябва да се извършват периодични прегледи за прояви на рекурентен хепатит. Серумните концентрации на lamivudine се повишават при пациенти с БН, което се дължи на забавения клирънс. В табл. J11 се дава дозиране на препарата Zeffix при КК <50 ml/min.

Таблица J11. Дозиране на Zeffix при пациенти с БН (ДД се назначава в 1 прием)

Креатининов клирънс	Начална ДД (0,5% разтвор)	Поддържаща доза
от 30 до < 50 ml/min	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
от 15 до 30 ml/min	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
от 5 до 15 ml/min	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5 ml/min	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Взаимодействия: При едновременно приложение на ламивудин и зидовудин последният повишава плазмените нива на ламивудин с около 28%, но това не налага промяна в дозирането. Вероятността от метаболитни взаимодействия е ниска поради слабата степен на метаболизирание в черния дроб (5 до 10%), слабото СПП и почти пълния бъбречен клирънс на ламивудин. Възможността за взаимодействия с други лекарства, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активната бъбречна екскреция. Например прилагането на профилактични дози ко-тримоксазол води до 40% повишаване на екскрецията на ламивудин, дължащо се на съдържанието на триметоприм; сулфаметоксазол в този случай не взаимодейства. Обикновено не се налага коригиране на дозата на ламивудина, освен при пациенти с БН. Едновременното прилагане на ламивудин с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* или на токсоплазмоза, трябва да се избягва.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, повръщане, диария, коремни болки, спазми, безсъние, кашлица, миалгия, панкреатит, парестезии, неутропения, анемия, повишаване стойностите на трансаминазите и амилазата в серума. В случай на *предозиране* ламивудин се отстранява чрез *хемодиализа*. В сравнение с други АРС ламивудин има *по-ниска цитотоксичност* към лимфоцитите и моноцитно-макрофагеалните клетъчни линии. Неговият терапевтичен индекс *in vitro* е висок. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, панкреатит, кърмене; комедикация с ganciclovir или foscarnet* (поради недостатъчни клинични проучвания).

STAVUDINE – INN (АТС код: J05AF04)

● **Zerit®** (Bristol-Myers Squibb) – капсули по 30 и 40 mg (оп. по 56 бр.); прах във флакони по 200 ml за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 1 mg/ml (оп. 1 бр.). Тимидинов аналог. ▼ Ставудин има орална бионаличност >80%, СПП <1% и t_{1/2} 1 h. Преминава ХЕБ и концентрацията му в ликвора е 55% от тази в плазмата. Ставудин е *тимидинов аналог*, който в черния дроб се превръща във фармакологично активен трифосфат, блокиращ HIV-1 вирусната ДНК полимераза.

Показания: HIV-инфектирани болни, лекувани продължително време със зидовудин (в комбинация с други АРС).

Приложение: На *възрастни* ставудин се прилага в доза 40 mg/12 h. При болни с т.м. <60 kg дозата се приема по 30 mg/12 h. При *деца* под 30 kg се назначава в ДД 2 mg/kg p.o.

Нежелани реакции: Главоболие, периферна невропатия, неутропения, тромбоцитопения, анемия, артралгия, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими, панкреатит, липоатрофия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствените продукти. Да се избягва едновременната му употреба с диданозин поради високата токсичност на комбинацията.

TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE – INN (АТС код: J05AF13)

● **Vemlidy®** (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки 25 mg (оп. по 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има СПП 80% и плазмен полуживот 32 h. ▲ Тенофовир алафенамид е аналог на 2'-дезоксиаденозина. В хепатоцитите се хидролизира до тенофовир, който се активира вътреклетъчно до фармакологично активен дифосфат. Тенофовир дифосфатът инхибира репликацията на хепатит В вируса.

Показания: Хроничен хепатит В при възрастни и деца > 12 г. с т.м. ≤ 35 kg.

Приложение: По 25 mg на ден с храна. При повръщане до 60 min след приема на препарата, трябва да се приеме още 1 таблетка. Не е необходима корекция на ДД при ПНВ, УЧФ и КК ≥15 ml/min.

Взаимодействия: Тенофовир алафенамид не е CYP инхибитор.

Нежелани реакции: Диария, повръщане, коремна болка, метеоризъм, флатуленция, отпадналост, замаяност, главоболие, сърбеж, обрив, повишение на амиотрансферазите, артралгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество, кърмене, лактозна непоносимост.

TENOFOVIR DISOPROXIL – INN (АТС код: J05AF07)

● **Tenofovir Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки 245 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Tenofovir Zentiva®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки 245 mg (оп. 30 бр.). ▲ Тенофовир дизопроксил е *предлекарство*. Той се превръща в тенофовир (нуклеозид-монофосфатен аналог), който се конвертира в активния метаболит нуклеозид-дифосфат. Последният инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и HBV.

Показания: В комбинираната терапия на HIV-1 инфекция при възрастни и деца от 12 до 18 г., при които не може да се прилагат АРС от първи ред. При същите възрастови групи тенофовир е показан за лечение на хроничен хепатит В.

Приложение: Препоръчителната доза е 245 mg дневно, приета с храната.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, диария, повръщане, обрив; лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза, обостряния на хепатит, влошаване на бъбречната функция, понижена костна плътност, синдром на имунна реактивация.

ZALCITABINE* – INN (АТС код: J05AF03). *Снет от употреба през 2006 г. поради тежки НЛР.*

ZIDOVUDINE – INN (АТС код: J05AF01)

● **Retrovir®** (ViiV Healthcare UK Ltd) – капсули 100 mg (оп. 100 бр.); ароматизиран яagodов сироп без захар с концентрация 10 mg зидовудин/ml във флакони по 200 ml (оп. 1 бр.). ▼ Има орална бионаличност 60–65% и $t_{1/2}$ 1 h. Зидовудин се фосфорилира от клетъчната тимидинкиназа до монофосфат, който след това се фосфорилира до ди- и трифосфат от клетъчната тимидинкиназа и от неспецифични кинази. Зидовудин трифосфатът е едновременно субстрат и инхибитор на вирусната обратна транскриптаза. Ефектът му върху вирусната обратна транскриптаза е 100 пъти по-силен отколкото върху тази на клетките на макроорганизма.

Показания: СПИН (в комбинация с други АРС). *Retrovir се използва и при HIV-позитивни родилки и новородени, защото намалява утеропацентарната трансмисия на вируса.*

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: (1) Препоръчваната орална ДД зидовудин при възрастни е от 500 до 600 mg. Тя се разделя в два или три орални приема. (2) Препоръчваната ДД Retrovir при бременни след 14-ата гестационна седмица е 500 mg (респ. 100 mg 5 пъти дневно) орално, до започване на раждането. (3) На новородени, чиито майки са HIV носители, зидовудин се прилага орално в доза 2 mg/kg/6 h, като се започне от 12-ия час и се продължи до шестата седмица. При деца от 3 мес. до 12 г. препоръчваната ДД зидовудин в комбинация с други АРС е от 360 до 480 mg/m². Тя се разделя на 3 или 4 орални приема.

Взаимодействия: НСПВЛ, codeine, morphine, oxazepam*, lorazepam*, clobazate, cimetidine*, dapsone* и inosine, могат да засилят токсичността на zidovudine, чрез конкурентно инхибиране на глюкуронирането или директно потискане на хепаталния микросомален метаболизъм. При системно лечение с тези препарати следва да се обърнат възможните нежелани лекарствени взаимодействия: Нуклеозидният аналог ribavirin антагонизира антивирусната активност на zidovudine в условия *in vitro*. Едновременният прием на двете АРС трябва да се избягва. Рискът от развитие на НЛР към zidovudine нараства при едновременното му прилагане с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарства (pentamidine*, dapsone*, pyrimethamine*, co-trimoxazole, amphotericin*, flucytosine*, ganciclovir, интерферон, vincristine, vinblastine, doxorubicin, хлорамфеникол, парацетамол).

Нежелани реакции: Повръщане, анорексия, промени във вкуса, болки в корема, диария, мигалгии, задух, микционни смущения, главоболие, тремор, страхови състояния (от високи дози), гърчове, енцефалопатия, кожни обриви, сърбеж, увреждане на черния дроб и бъбреците, влошаване на общото състояние, потискане на костно-мозъчната функция (дозозависима анемия при 25% от пациентите, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза). При болни с дефицит на фолиева киселина и цианкобаламин миелотоксичността на зидовудина е по-силно проявена. **Противопоказания:** Неутропения (неутрофили <0,75.10⁹/l), Hb <7,5 g/dl, повишена чувствителност към зидовудин.

J05AG Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

☞ Тази група АРС инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, без необходимост от интрацелуларно активиране (респ. фосфорилиране).

EFAVIRENZ – INN (АТС код: J05AG03)

● **Efavirenz Teva®** (Teva Pharma B.V.) – таблетки 600 mg ● **Sustiva®** (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG). Предлага се под формата на капсули (жълти и бели по 50 mg, бели – 100 mg, жълти – 200 mg), като жълти таблетки с капсуловидна форма (600 mg) и като перорален разтвор (30 mg/ml). ▼ Ефавиренц има t_{max} 5 h след орален прием в доза от 100 до 1600 mg, СПП 99,5–99,75% и $t_{1/2}$ 40–55 h, уринна екскреция в непроменен вид под 1%. Ликворните му концентрации са 3 пъти по-високи от тези в плазмата. Метаболизира се при участие на цитохром Р450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране, индуцирайки собствения си метаболизъм. Ефавиренц се отнася към групата на ненуклеозидни некомпетитивни инхибитори на обратната транскриптаза на HIV-1. Той не потиска съществено обратната транскриптаза на HIV-2, както – и ДНК полимеразите на хазаина. Рискът от развитие на кръстосана резистентност между ефавиренц и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (ДНК полимераза) е нисък поради различните места на свързване върху таргетния ензим.

Показания: В комбинираната антивирусна терапия на възрастни, юноши и деца, навършили най-малко 3 г., носители на HIV-1. Няма достатъчно клинични данни за ефективността на препарата при пациенти с напреднало HIV заболяване (респ. болни с CD4 брой < 50 клетки/mm³) или след неуспешно лечение с протеазен инхибитор.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: С цел намаляване на НЛР от страна на ЦНС се препоръчва ефавиренц да се приема през първите 2 до 4 седмици от терапията и при персистиращи оплаквания вечер преди лягане. Дългият му плазмен полуживот позволява ДД да се назначи в 1 орален прием. Ефавиренц се прилага в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, със или без протеазен инхибитор. (1) За възрастни препоръчителната ДД е 600 mg. (2) При

юноши и деца с т.м. 13 до 15 kg ДД ефавиренц е 200 mg; от 15 до 20 kg – 250 mg; от 20 до 25 kg – 300 mg; от 25 до 32,5 kg – 350 mg; от 32,5 до 40 kg – 400 mg; над 40 kg – 600 mg. Да се приема на празен стомах и без храна, за предпочитане преди лягане. Подобно на всички ненуклеозидни некомпетитивни инхибитори на обратната транскриптаза, при монотерапия с ефавиренц бързо се развива резистентност.

Взаимодействия: Ефавиренц е индуктор на CYP3A4. Той не трябва да се прилага едновременно с терфенадин*, астемизол*, мидазолам или триазолам*, тъй като може да потисне техния метаболизъм и да засили токсичността им, като предизвика сърдечни аритмии, трайно седиране или потискане на дишането. Фитопрепарати, съдържащи екстракти от жълт кантарион – *Hypericum perforatum*, могат да понижат плазмените концентрации на ефавиренц. Ако ефавиренц се приема едновременно с фенитоин или фенobarбитал, съществува възможност за намаляване на плазмените концентрации на всеки медикамент. Комбинацията ефавиренц с протеазни инхибитори (нелфинавир, indinavir или ritonavir) обикновено се понася добре. Комедикацията на efavirenz и saquinavir обаче не се препоръчва.

Нежелани реакции: Кожни обриви при 11,6% от наблюдаваните случаи, замаяност (8,5%), повдигане (8%), главоболие (5,7%), отпадналост (5,5%); тежка депресия, суицидни намерения и опити, агресивно поведение, параноидни или маниакални реакции; рядко – тежки алергични реакции, нарушена координация, атаксия, объркване, ступор, световъртеж, повръщане, диария, хепатит, нарушена концентрация, безсъние, повишена тревожност, кошмарни сънища, сънливост, възбуда, амнезия, делир; повишение на серумните нива на аминотрансферазите, а също – и на общия холестерол с около 10–20%. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ефавиренц или някоя от съставките му; тежко чернодробно заболяване; комедикация с терфенадин*, мидазолам или триазолам*, кърмене.

NEVIRAPINE – INN (ATC код: J05AG01)

●**Viramune®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – таблетки 200 mg (оп. по 60 и 100 бр.). ▼ Има орална бионаличност 90%, СПП 50–60%, $t_{1/2}$ 23–45 h. ▲ Инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 (РНК-зависима ДНК полимераза) без необходимост от интрацелуларно активиране (фосфорилиране).

Показания. Включва се в комбинираната терапия на СПИН.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Дозата за възрастни през първите 14 дни е 200 mg/24 h орално, а след това по 200 mg/12 h (в комбинация с други АРС).

Нежелани реакции >10%: Главоболие, хиперпирексия, кожни обриви, диария, неутропения; <10% – улцерозен стоматит, гадене, коремни болки, анемия, хепатит, периферна невропатия, парестезии, миалгия; <1% – тромбоцитопения.

J05AH Невраминидазни инхибитори за лечение на грип

OSELTAMIVIR – INN (ATC код: J05AH02)

●**Ebilfumin®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 30, 45 и 75 mg (оп. по 10 бр.). ●**Tamiflu®** (F.Hoffmann-La Roche) – капсули по 30, 45 и 75 mg (оп. по 10 бр.); прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 12 mg/ml в бутилка с обем 100 ml (оп. 1 бр. с пластмасов дозатор). Суспензията се приготвя с 52 ml преварена вода, като фармацевтът отбелязва на етикета датата на приготвяне. Една бутилка с пригответа суспензия (75 ml) съдържа 900 mg озелтамивир (= 12 mg/ml). Тя има срок на годност 10 дни при съхранение при температура под 25 °C. Тамифлу се отпуска още под форма на прах за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 6 mg/ml в бутилка. Тринадесетте грама прах, съдържащ се в бутилката, се смесват с 55 ml преварена и охладена вода в аптеката. Към тази опаковка има пластмасова мерителна каничка с вместимост 55 ml и пластмасови дозатори съответно от 3 и 10 ml. Суспензия с концентрация 6 mg/ml в аптеките може да се приготви и от капсулите съгласно указанията на F.Hoffmann-La Roche, описани в КХП, включваща 202 стр. ▼ Приложен орално oseltamivir има добра СЧ резорбция. В черния дроб той се превръща в активен метаболит – oseltamivir carboxylate, чиято бионаличност е 80%. Максимална концентрация в плазмата се достига след 3–4 h, а $t_{1/2}$ е 6–10 h. Чернодробни увреждания не компрометират метаболизма; oseltamivir и oseltamivir carboxylate се екскретират с урината. Oseltamivir е предшественик на мощен и селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа. Вирусните невраминидази са необходими за освобождаване на новообразуваните вирусни частици от инфектираните клетки и дисеминиране на инфекцията в други клетки на хазаина. Активният метаболит oseltamivir carboxylate *инхибира невраминидазите на грипните вируси А и В*. Той намалява също разпространението на грипните вируси А и В, като инхибира освобождаването им от инфектираните клетки.

Показания: За лечение и профилактика на грип при възрастни и деца, вкл. доносени новородени. Озелтамивир не замества противогрипната ваксинация.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението на грип с озелтамивир започва през първия или втория ден от появата на симптомите. Той се назначава *орално*. Приема се със или без храна, но приемането му с храната може да подобри неговата поносимост при някои пациенти. (1) За лечение на грип на *възрастни и деца над 13 г.* с КК над 60 ml/min се предписва в доза 75 mg/12 h в продължение на 5 дни. За профилактика на грип oseltamivir се прилага в ДД 75 mg в 1 прием, най-малко в продължение на 10 дни. Профилактиката трябва да започне до 48 h след контакта с грипно болни. Безопасността и ефективността на продукта е клинично доказана при ежедневното му приемане в ДД 75 mg в продължение на 6 седмици. (2) При *възрастни и деца над 13 г.* с КК от 30 до 60 ml/min за лечение на грип oseltamivir се приема в доза 30 mg/12 h 5 дни, а за профилактика – 30 mg/24 h в продължение на 10 дни. При КК от 10 до 30 ml/min за лечение на грип той се приема в доза 30 mg суспензия/24 h 5 дни, а за профилактика – 30 mg/48 h в продължение на 10 дни. При УЧФ ДД не

трябва да се променя. (3) За лечение на грип при деца от 1 до 12 г. се използва суспензията Tamiflu с концентрация 12 mg/ml. Лечението е 5 дни и в зависимост от т.м. еднократните дози (които се приемат през 12 h), са: <15 kg – 30 mg; от 15.1 до 23 kg – 45 mg; от 23.1 до 40 kg – 60 mg; > 40.1 kg – 75 mg. По време на епидемия профилактично озелтамивир се приема 10 дни в същите еднократни дози в зависимост от възрастта на детето, но само един път дневно (профилактичната ДД е два пъти по-малка от лечебната ДД). (4) Препоръчаната ДД озелтамивир при деца от 0 до 12 мес. за лечение е 3 mg/kg/12 h в продължение на 10 дни, а за профилактика при контакт с грипни болни е 3 mg/kg/24 h в продължение на 10 дни.

Взаимодействия: Oseltamivir се превръща в активно съединение от чернодробните естерази. В литературата има малко данни за лекарствени взаимодействия, свързани с конкуриране на естеразите. Нито oseltamivir, нито неговият активен метаболит са добри субстрати на CYP450 оксидазите. Комедикацията с парацетамол, АСЕ инхибитори, H₂-блокери, бета-блокери, ГКС, инхалаторни бронходилататори, НСПВЛ или антибиотици не променя плазмените му концентрации.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария; фебрилитет, лабиален херпес, главоболие, хрема, конюнктивит, кашлица, болки в гърлото и гърдите; абдоминални болки; замаяване, безсъние, кошмарни сънища, зрителни нарушения, световъртеж; лесна уморямост; много рядко – дерматит, последвани от обрив предимни в горната част на лицето с червен или пурпурен цвят, говорни проблеми, халюцинации, гърчове. Има съобщения, че при деца НЛР са по-чести. За не малка част от сериозните НЛР обаче е твърде спорно да се определи до колкото са предизвикани от грипния вирус или озелтамивир. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или сорбитол (помощно вещество).

ZANAMIVIR – INN (АТС код: J05AH01)

● **Relenza® Rotadisk** (GlaxoGroup Ltd) – *ротадииск*, разделен на четири еднакви и равномерно разположени гнезда от двойно амуминиево фолио. Всяко гнездо съдържа 5 mg прахова смес от занамивир и 20 mg лактоза. Една доза включва съдържанието на две гнезда от ротадииска. Препаратът се инхалира с пластмасовото устройство Diskhaler (оп. 20 бр.). ▼ След орално инхалиране zanamivir се разпределя във високи концентрации в дихателните пътища, където достига до мястото на инфекцията. Той се отлага в най-голяма степен в белия дроб и орофаринкса, съответно в 13,2% и 77,6% от приетата доза. Неговият плазмен полуживот е между 2,6 и 5 h. Екскретира се 100% непроменен с урината. При терапевтични ДД от 20 mg zanamivir инхалаторната бионаличност на препарата е ниска (от 10% до 20%) и не се очакват значими системни ефекти. При пациенти с остра БН има възможност за повишени серумни концентрации, но zanamivir има голяма терапевтична ширина и не е необходима промяна в ДД. Zanamivir е мощен и високоселективен инхибитор на невраминидазата, локализирана на повърхността на грипния вирус. Вирусната невраминидаза подпомага освобождаването на новообразувани вируси от инфектираните клетки. Невраминидазата може да улесни преминаването на грипния вирус от мукозата към повърхността на епителните клетки, както и вирусното инфектиране на други клетки. В условия *in vitro* и *in vivo* инхибирането на този ензим предотвратява репликацията на грипни вируси тип А и тип В, като блокира също, всички познати субтипове невраминидаза на грипни вируси тип А. Zanamivir проявява своята активност извънклетъчно. Той ограничава разпространението на грипни вируси тип А и тип В като *инхибира излизането на грипни вируси извън респираторните епителните клетки*. Репликацията на грипния вирус протича в повърхностния епител на дихателните пътища.

Показания: Грип тип А и тип В. Подходящ е за деца над 12 г. и възрастни.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. Лечението със Zanamivir трябва да започне още през първите 24–48 h от появата на грипните симптоми. То се комбинира с витамин С и фитостимуланти (Esberitox N, Echinacea и др.). При фебрилитет над 38 °C се приемат антипиретични аналгетици. По преценка се включват противокашлични средства, АБС и др. При деца над 12 г. и възрастни zanamivir се *инхалира през устата* с инхалатор Diskhaler. За *лечение на грип* zanamivir се инхалира два пъти на ден (сутрин и вечер) по 5 mg. Лечението трябва да започне в първите 48 h и да продължи 5 дни. За *профилактика на грип* по време на рисковия период той се назначава веднъж дневно по две инхалации (2 x 5 mg) в продължение на 28 дни. В случай на късно направена противогрипна ваксинация zanamivir се предписва в продължение на 2 до 4 седмици. Това е необходимо с цел да се избегне развитие на грипна инфекция, докато се прояви ефектът на ваксината. Не е нужна промяна в ДД при ПНВ и тези с бъбречна или ЧН.

Взаимодействия. Zanamivir не се свързва с плазмените протеини и не се метаболизира в черния дроб. По тази причина не се очакват клинично значими лекарствени Взаимодействия:

Нежелани реакции. След орално инхалиране zanamivir се понася добре. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

J05AR Комбинирани антивирусни лекарства за лечение на СПИН

☞ Броят на HIV-инфектираните постоянно се увеличава. Само в САЩ (2015) те са над 1,2 млн. Нелекуваните HIV-инфектирани развиват СПИН. Това променя качеството на живот и го скъсява значително.

☞ **Заразяването със СПИН** става с кръв, кръвни продукти, сексуални секрети и майчино мляко, съдържащи HIV. Вирусът се фиксира към CD4-рецепторите на лимфоцитите, макрофагите и дендритите и прониква в кръвта, лимфоидните органи (респ. ретикулоендотелната система) и ЦНС. Основните **показания за терапия** на СПИН включват:

- Наличието на отделни симптоми на СПИН
- Анамнестични данни за възможно заразяване със СПИН
- СПИН-носителство у бременни
- CD4 < 350 клетки/mm³

- HIV RNA (PHK) > 55 000 копия/ml
- Сигурни остри симптоми на СПИН

➤ **Антиретровирусните средства (АРС) включват:** нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на вирусната ДНК полимераза (обратна транскриптаза), нуклеозидни инхибитори на вирусната ДНК полимераза, протеазни инхибитори, корецепторни инхибитори, интегразни инхибитори, комбинирани препарати.

➤ **Лечението на СПИН е комбинирано.** То удължава и подобрява качеството на живот на пациентите. При СПИН се прилагат също лекарства за **профилактика и лечение на опортюнистичните инфекции.** (1) Пневмонията, причинена от *Pneumocystis carinii*, се овладяват с високи дози *ко-тримоксазол*. (2) Езофагеалната и орофарингеалната кандидоза и криптококовият менингит се лекуват *флуконазол*. (3) Профилактиката на дисеминирана инфекция, причинена от МАС (с честота ≤ 40%), се извършва с *Rifabutin*. (4) Прилагат се също лекарства, намаляващи или предотвратяващи някои НЛР на АРС като анемия, главоболие, повръщане, полиневрити и др.

ABACAVIR & LAMIVUDINE (ATC код: J05AR02)

• **Abacavir/Lamivudine Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки, съдържащи 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин (оп. по 30 и 60 бр.). • **Kivexa®** (ViiV Healthcare UK Ltd.) – филм-таблетки, съдържащи 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин (оп. по 30 и 90 бр.).

Показания: В комбинираната терапия на СПИН.

Приложение: При деца над 12 г. и възрастни с т.м. ≥ 40 kg се приема в ДД 1 таблетка, със или без храна.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, тежко чернодробно заболяване, пациенти с т.м. < 40 kg, носители на HLA-B*5701 алел.

ATAZANAVIR & COBICISTAT – INN (ATC код: J05AR15)

• **Evotaz®** (Bristol-Mayers Squibb Pharma EEIG) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат: атазанавир – 300 mg и кобицистат – 150 mg. ▲ Атазанавир **Блокира HIV протеазата (обратна транскриптаза).** Кобицистат отслабва метаболизма на атазанавир и повишава плазмените му нива.

Показания: За лечение (в комбинация с други АРС) на пациенти, инфектирани с HIV-1, но при отсъствие на известни мутации, свързани с резистентност към атазанавир.

Приложение: Препоръчаната ДД на възрастни е 1 таблетка, приета по време на хранене.

Нежелани реакции (1 до 10%): жълтеница, УЧФ; УБФ; често тежки кожни обриви и мукозити (отзвучаващи обикновено след 2 седмици); хипергликемия; повишена склонност към кървене при съпътстваща хемофилия.

COMBIVIR™ (ATC код: J05AR01) (GlaxoSmithKline) – филм-таблетки (оп. 60 бр.), съдържащи по 150 mg ламивудин и 300 mg зидовудин. Зидовудин и ламивудин са мощни селективни инхибитори на репликацията на HIV-1 и HIV-2. Комбинацията ламивудин/зидовудин увеличава броя на CD4+ клетките при болни с HIV-1 инфекция, забавя в значителна степен развитието на СПИН и леталитета. Същата комбинация забавя развитието на резистентност.

Показания: За лечение на възрастни и деца >12 г., инфектирани с HIV, с прогресиращ имунодефицит (CD4+ клетки до 500/mm³). Клиничните данни показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин и режимите на лечение, съдържащи ламивудин/зидовудин, водят до значително намаление на риска от развитие на болестта и смъртността.

Приложение. На деца над 12 г. и възрастни Combivir се назначава по 1 филм-таблетка/12 h, приета преди или по време на хранене. При КК до 50 ml/min се използват по-ниска ДД.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, гадене, диария, повръщане, СЧ колики, безсъние, кашлица, миалгия, артралгия, панкреатит, периферна невропатия (или парестезии), неутропения и анемия (в някои случаи и двете в остра форма), тромбоцитопения, преходно повишаване серумните нива на чернодробните ензими (AST, ALT) и амилазата.

Противопоказания: Пациенти със свръхчувствителност към ламивудин или зидовудин; пациенти с аномално нисък брой неутрофили (<0,75.10⁹/l) или аномално ниски нива на Hb (<7,5 g/dl, респ. 4,65 mmol/l).

DARUNAVIR & COBICISTAT (ATC код: J05AR14)

• **Rezolsta®** (Janssen-Cilag International N.V.) – филмирани таблетки, съдържащи по 800 mg дарунавир и 250 mg кобицистат (оп. 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Дарунавир е протеазен инхибитор, който обаче е субстрат на CYP3A4. Кобицистат е силен инхибитор на CYP3A4, допринася за увеличаване на оралната бионаличност на дарунавир и удължаване на неговия плазмен полуживот.

Показания: В комбинация с други АРС за лечение на СПИН, причинен от HIV-1 при пациенти на ≥ 18 г.

Приложение: Продуктът се прилага въз основа на резултата от генотипното изследване. Препоръчаната орална доза е 1 таблетка 1 път на ден с храната.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта; тежко УЧФ; комедикация с ензимни индуктори (поради силно отслабване на терапевтичния ефект) – карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, фитопроductи на *H. perforatum*; едновременно приложение с лекарства, които засилват в голяма степен НЛР на Rezolsta (терфенадин*, ерго-деривати, кветиапин, сертиндол, триазолам*, мидазолам, силденафил, симвастатин, ловастатин, тромбоцитни антиагреганти); деца, кърмене.

EMTRICITABINE & TENOFOVIR DISOPROXIL (ATC код: J05AR03)

• **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka®** (KRKA, d.d. Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопрохил (оп. по 30 и 90 бр.). • **Emcitrabine/Tenofovir disoproxil Mylan® 200 mg/245 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки (оп. по 30, 90 и 100 бр.). *Всяка таблетка съдържа 200 mg емцитрабин и 245*

mg тенофовир. ●**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопрохил (оп. по 30 и 90 бр.). *Продуктите са обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Емцитрабин и тенофовир са АРС, съответно аналози на цитидина и аденозина. След фосфорилиране те се активират и инхибират обратната транскриптаза на HIV-1.

Показания: Комбинирана терапия на възрастни, инфектирани с HIV-1.

Приложение: ДД е таблетка в 1 орален прием. Ако е пропусната една доза от препарата в рамките на 12 h, тя трябва да се приема възможно най-скоро и терапията продължи по обичайната терапевтична схема. Ако през първите 60 min след приема на продуката пациентът повърне, той следва да приеме втора доза. Не е нужно адаптиране на дозата при ПНВ, както и при болни с УЧФ. При КК от 30 до 49 ml/min обаче препаратът се приема в доза 1 таблетка/48 h. Емцитрабин/тенофовир се приема по време на хранене, като таблетката се разтвори в 100 ml вода, портокалов или гроздов сок.

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, астения хипофосфатемия, хипокалиемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, безсъние, кошмари, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, абдоминална болка, елевация на плазмените амилазни нива, на аминотрансферазите и креатинкиназата, хипербилирубинемия, везикулозни и пустулозни обриви, сърбеж, уртикария, рядко – панкреатит, хепатит, рабдомиолиза, УБФ (хиперкреатининемия, протеинурия, синдром на Fanconi, интерстициален нефрит, нефрогенен безвкусен диабет), лактатна ацидоза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към емцитрабин или тенофовир, КК под 30 ml/min, лица под 18 г. (поради отсъствие на клинични изследвания).

EVIPLERA® 200 mg/25 mg/245 mg (ATC код: J05AR08) (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки в бутилки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: emtricitabine – 200 mg, rilpivirine – 25 mg и tenofovir – 245 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Емтрицитабин и тенофовир са нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза. Рилпивирин е нуклеозиден инхибитор на същия ензим с висока антиретровирусна активност и значително подобрен профил на безопасност в сравнение с препарати от този клас (напр. ефавиренц).

Показания: За лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1 без мутации, свързани с резистентност към инхибитори на обратната транскриптаза и с вирусно натоварване $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml. Изборът на Евиплера трябва да се основава на генотипно изследване и/или анамнестични данни за резистентност.

Приложение: Препоръчителната ДД за възрастни е 1 таблетка в един прием с храна. Ако пациентът повърне в рамките на 4 h след приема на препарата, той трябва да се приеме втора таблетка с храна. При комедикация с рифабутин (ензимен индуктор) се препоръчва заедно с Евиплера да се приема допълнително 1 таблетка от 25 mg рилпивирин дневно през целия курс на комедикацията.

Предупреждения и предпазни мерки: Евиплера не изследван клинично при ПНВ, а също при лица под 18 г. Ако лечението с Eviplera бъде прекратено при болни, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В (HBV), те трябва да бъдат следени за доказателство за обостряне на хепатита.

Противопоказания: Повишена чувствителност към компонентите на Евиплера; комедикация с мощни индуктори на CYP3A4 – карбоксамиди, барбитурати, хидантоини, рифамицини, протонни инхибитори, дексаметазон (освен ако се касае за еднократна апликация), фитопроductи на жълтия кантарион, понижаващи значително плазмените нива на рилпивирин.

GENVOYA® (ATC код: J05AR18) (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки в бутилки (оп. по 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ В 1 таблетка се съдържат: elvitegravir – 150 mg, cobicistat – 150 mg, emtricitabine – 200 mg и tenofovir – 10 mg. Elvitegravir блокира вирусната интеграза и отслабва репликацията на HIV-1. Cobicistat отслабва метаболизма на elvitegravir и повишава неговите плазмени нива. Tenofovir и emtricitabine блокират обратната вирусна транскриптаза и намаляват количеството на циркулиращия в кръвта HIV-1. Genvoya не лекува HIV-1 и СПИН, но забавя значително увреждането на имунната система и развитието на опортюнистични инфекции. Подобрява качеството и удължава живота на пациентите.

Показания: За лечение на деца над 12 г. (с т.м. > 35 kg) и възрастни, инфектирани с HIV-1 без известни мутации, свързани с резистентност към клас "интегразни инхибитори", емтрицитабин или тенофовир.

Взаимодействия: Genvoya повишава плазмените концентрации на алфузосин и предизвиква хипотензия. Ензимните индуктори на CYP3A4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, препарати на жълтия кантарион) понижават плазмените нива на Genvoya и отслабват терапевтичния отговор. Genvoya потенцира НЛР, предизвикани от статините (ловастатин, симвастатин), инхибиторите на PDE5 (силденафил) и мидазолам.

Нежелани реакции: Гадене, отпадналост, замаяност, диария, главоболие, лактатна ацидоза, тежка хепатомегалия със стеатоза, обостряне на хепатит В, костна деминерализация. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, КК под 30 ml/min, тежка ЧН, комедикация с други АРС или със силни ензимни индуктори и инхибитори на CYP3A4.

LAMIVUDINE & RALTEGRAVIR (ATC код: J05AR16)

●**Dutrebis®** (MSD) – филмирани таблетки (оп. 60 бр.). В 1 таблетка има: ламивудин 150 mg и ралтегравир 300 mg). ▲ Ламивудин е нуклеозиден аналог, който блокира вирусната обратна транскриптаза, а ралтегравир блокира интегразата, необходима за вирусната репликация.

Показания: В комбинация с други АРС за лечение на СПИН, предизвикан от HIV-1, при възрастни и деца над 6 г. с т.м. ≥ 30 kg.

Приложение: По 1 таблетка 2 пъти на ден. **Нежелани реакции** (1 до 10%): Главоболие, гадене, общо неразположение, отпадналост, диария, кашлица.

LOPINAVIR & RITONAVIR (ATC код: J05AR10)

● **Kaletra®** (AbbVie Ltd) – перорален разтвор 60 ml в бутилки (оп. 5 бр. с мерителна спринцовка). В 1 ml разтвор се съдържат: лопинавир – 80 mg и ритонавир – 20 mg. ● **Kaletra® 100 mg/25 mg** (AbbVie Ltd) – филмирани таблетки (оп. 60 бр.). Всяка таблетка съдържа: лопинавир – 100 mg и ритонавир – 25 mg. ● **Kaletra® 200 mg/50 mg** (AbbVie Ltd) – филмирани таблетки (оп. 120 и 360 бр.). Всяка таблетка съдържа: лопинавир – 200 mg и ритонавир – 50 mg. ● **Lopinavir/Ritonavir Mylan® 100 mg/25 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки (оп. 60 бр.). Всяка таблетка съдържа: лопинавир – 100 mg и ритонавир – 25 mg. ● **Lopinavir/Ritonavir Mylan® 200 mg/50 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки (оп. 120 и 360 бр.). Всяка таблетка съдържа: лопинавир – 200 mg и ритонавир – 50 mg. ▼ Lopinavir, приложен самостоятелно орално без ritonavir, има много ниска резорбция. Lopinavir се метаболизира от CYP3A4, но този процес е много чувствителен към инхибиране от ritonavir. За да се преодолее ниската орална бионаличност се използва фиксирана комбинация между lopinavir и ritonavir в съотношение 4:1. Измерените плазмени концентрации след орално прилагане са в отношение 20:1, поради инхибирането на метаболизма на lopinavir. Метаболитите на комбинирания препарат се елиминират с фекалите. ▲ Като блокират HIV протеазата, двете съставки на комбинирания препарат предотвратяват разцепването на вирусните полипротеинови прекурсори до индивидуални белтъци. По този механизъм се образуват незрели и неинфектабилни вирусни частици.

Показания: Лечение на инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 2 г. в комбинация с други АРС.

Приложение: (1) Таблетките трябва да се поглъщат цели по едно и също време на деня, със или без храна. При възрастни и юноши се препоръчва по 1 таблетка лопинавир/ритонавир 200 mg/50 mg два пъти на ден. Оралният разтвор е подходящ за пациенти със затруднено преглъщане. (2) При деца с т.п. $\geq 1.4 \text{ m}^2$ и т.м. $> 35 \text{ kg}$ или по-голяма се препоръчва по 1 таблетка лопинавир/ритонавир 200 mg/50 mg два пъти на ден. (3) При деца с т.м. от 25 до 35 kg се препоръчва по 3 таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg два пъти на ден. (4) При деца с т.м. от 15 до 25 kg се препоръчва по 2 таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg два пъти на ден. (5) При деца с т.п. $< 1.4 \text{ m}^2$ и т.м. от 15 до 40 kg се препоръчва използването на оралния разтвор Kaletra. Той съдържа 42% алкохол, което трябва да се има предвид при болни с чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм и др. Съдържанието на фруктоза прави Kaletra неприложим при болни с наследствена фруктозна нетолерантност. На деца над 2 г. оралният разтвор Kaletra се назначава в доза 230 mg лопинавир/57.5 mg ритонавир/ m^2 .

Телесна повърхност в m^2 = (ръст в cm X т.м. в kg)/3600

Ориентиращо ЕД Kaletra, която трябва да се приема прално два пъти на ден под форма на разтвор е съответно: 0.7 ml (при т.п. 0.25 m^2), 1.2 ml (при т.п. 0.40 m^2), 1.4 ml (при т.п. 0.50 m^2), 2.2 ml (при т.п. 0.75 m^2), 2.3 ml (при т.п. 0.80 m^2), 2.9 ml (при т.п. 1.00 m^2), 3.6 ml (при т.п. 1.25 m^2), 3.7 ml (при т.п. 1.3 m^2), 4 ml (при т.п. 1.4 m^2), 4.3 ml (при т.п. 1.5 m^2) и 5 ml (при т.п. 1.7 m^2).

Взаимодействия: Kaletra не трябва да се прилага едновременно с astemizole*, terfenadine*, midazolam, triazolam*, amiodarone*, ерготамини алкалоиди (напр. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine и methylegonovine), flecainide* или propafenone. Като ензимен индуктор рифампицин може да предизвика значително понижаване на плазмените концентрации и терапевтичния ефект на lopinavir.

Нежелани реакции: Диария (при 14% от случаите), гадене (6%), астения (4%), главоболие (3%), абдоминална болка (2,5%), повръщане (2%); рядко – панкреатит. Съобщава се за обриви при $\geq 2\%$ от децата, запек, ксеростомия, втрисане, хепатомегалия, вкусови нарушения, повръщане. **Противопоказания:** Пациенти с доказана свръхчувствителност към lopinavir или ritonavir, тежка ЧН, бременност, кърмене.

ODEFSEY® 200 mg/25 mg/25 mg (ATC код: J05AR19) (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки в бутилки (оп. по 30 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат: emtricitabine – 200 mg, rilpivirine – 25 mg и tenofovir – 25 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1, а тенофовир е нуклеотиден инхибитор на същия ензим. Рилпивирин е ненуклеозиден (респ. некомпетитивен) инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1.

Показания: За лечение на деца над 12 г. с т.м. $\leq 35 \text{ kg}$ и възрастни, инфектирани с HIV-1, но без известни мутации, свързани с резистентност към емтрицитабин, тенофовир или ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, които имат вирусно натоварване $\leq 100\,000 \text{ HIV-1 РНК копия/ml}$.

Приложение: При НБФ ДД е 1 таблетка, приета по време на хранене.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, анемия; хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия; безсъние, амаяност, сънливост, депресия; гадене, повръщане, елевация на аминотрансферазите и панкреатичната амилаза, хипербилирубинемия, болки в корема, ксеростомия, диспепсия, метеоризъм, диария; кожни обриви, сърбеж; артралгия; отпадналост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; ко-медиация с индуктори на CYP3A (карбоксамиди, барбитурати, фенитоин, препарати на жълтия кантарион), протонни инхибитори (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол) или дексаметазон; кърмене.

STRIBILD® (ATC код: J05AR09) (Gilead Sciences International Ltd) – филм-тблетки (оп. по 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Всяка таблетка съдържа: elvitegravir – 150 mg, cobicistat – 150 mg, emtricitabine – 200 mg и tenofovir – 245 mg. ▲ Elvitegravir е интегразен инхибитор с ниска орална бионаличност, която се повишава от cobicistat, представляващ CYP3A4 инхибитор. Emtricitabine е нуклеозиден аналог на цитидина. Emtricitabine и tenofovir конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1.

Показания: Инфекция у възрастни, предизвикана от HIV-1.

Приложение: ДД е 1 таблетка в един орален прием (по време на хранене).

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, алергични прояви, хипофосфатемия, хипергликемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия, отслабване на апетита, лактатна ацидоза, безсъние, суицидни намерения, главоболие, замаяване, диария, повръщане, хипербилирубинемия, трансаминазна елевация, хепатит, рабдомиолиза, хиперкреатининемия, остра тубулна некроза (рядко), астения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките; комедикация с алфузосин, амиодарон, хинидин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, ерготамин, препарати на жълтия кантарион.

TRIUMEQ® (АТС код: J05AR13) (ViiV Healthcare) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа долутегравир – 50 mg, абакавир – 600 mg и ламивудин – 300 mg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: Деца над 12 г. с т.м. ≤ 40 kg и възрастни, инфектирани с HIV.

Приложение: ДД е 1 таблетка в 1 прием по едно и също време на деня, със или без храна.

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, тромбоцитопения, анорексия, абнормни мечти, депресия, нощни кошмари, суицидни намерения, главоболие, замаяност, сънливост, периферна невропатия, парестезии, кашлица, диария, гадене, повръщане, абдоминални болки, ГЕРБ, панкреатит, хепатит, обриви, алопеция, токсична епидермална некролиза, артралгия, миалгия, астения, фебрилитет. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, комедикация с дофетилид* (ААЛ).

TRIZIVIR™ (GSK) (*не е в наличност*) – филм-таблетки, съдържащи 150 mg lamivudine и по 300 mg abacavir и zidovudine (оп. 60 бр.). ▼ След орално приложение абакавир, ламивудин и зидовудин се резорбират бързо. Тяхната орална бионаличност е съответно 83%, 80% и 65%, а СПП – съответно 49%, 36% и 36%. Abacavir се метаболизира главно в черния дроб при участие на алкохолдехидрогеназата и глюкуронилтрансферазата. Той има $t_{1/2\beta}$ 5–7 h. Lamivudine се метаболизира в слаба степен (5–10%) и се екскретира предимно непроменен с урината. Метаболитите на зидовудин се елиминират с урината. Абакавир, ламивудин и зидовудин са нуклеозидни аналози. Представяват *предлекарства*, които се метаболизират от вътреклетъчните кинази до фармакологично активни 5'-трифосфати. Последните са субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза на HIV (ДНК полимераза). Трифосфатните метаболити на абакавир, ламивудин и зидовудин имат значително по-слаб афинитет към ДНК полимеразата на клетката гостоприемник в сравнение с тази на вирусите. Комбинацията от трите нуклеозидни аналози потиска синергично репликацията на HIV.

Показания: За лечение на възрастни пациенти, инфектирани с вируса на HIV. При лица с високо вирусно натоварване ($>100\,000$ copies/mm) препаратът се назначава след специално обсъждане.

Приложение: Препоръчва се през първите 6 до 8 седмици лечението да се провежда с abacavir, lamivudine и zidovudine, прилагани поотделно. Trizivir се приема орално по време на хранене, а при добра поносимост – извън приема на храна. Препоръчителната доза за възрастни е 1 таблетка 2 пъти дневно. При болни с КК ≤ 50 ml/min се налага корекция в ДД на lamivudine и zidovudine и затова препаратите се прилагат поотделно. При стойности на хемоглобин под 90 g/l или брой на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ трябва да се коригира ДД на zidovudine, поради което трите съставки също следва да се прилагат поотделно.

Взаимодействия: Мощните ензимни индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) могат слабо да понижат плазмените концентрации на абакавир. Взаимодействията с етанол се оценяват като клинично незначими. Ко-тримоксазолът повишава серумните нива на ламивудин с 40%. Едновременното приложение на Trizivir с ко-тримоксазол във високи дози за лечение на *Pneumocystis carinii* пневмония и токсоплазмоза трябва да се избягва. Не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин с интравенозно въведен ганцикловир или фоскарнет* поради ограничените клинични данни. В опити *in vitro* е установен антагонизъм при едновременно приложение на zidovudine със stavudine или ribavirin. Затова е нерационално едновременното приложение на Trizivir с рибавирин или ставудин. Рискът от НЛР нараства при комедикация на зидовудин с потенциално нефротоксични и/или миелосупресивни лекарства, като penatamidine*, dapsone*, pyrimethamine*, co-trimoxazole, amphotericin B*, flucytosine*, ganciclovir, vincristine, vinblastine, doxorubicin, chloramphenicol, аминогликозиди, полимиксини, интерферони, платинови антинеопластични лекарства.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, абдоминална болка, метеоризъм, диария, анорексия, главоболие, безсъние, фебрилитет, отпадналост, миалгия, артралгия, кашлица, диспнея, алопеция, обриви, лактатна ацидоза, панкреатит. Наблюдаваните хематологичните НЛР (неутропения, левкопения, анемия) и чернодробни нарушения се предизвикват най-често от ламивудин и зидовудин. При пациенти с брой на CD4 клетките под $100/mm^2$ може да се наложи намаляване на ДД или спиране на лечението с Trizivir. При около 4% от болните, приемащи abacavir, са наблюдавани реакции на свръхчувствителност с полиорганни поражения, които в единични случаи са имали летален изход. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Trizivir, тежка ЧН, терминален стадий на БН; брой на неутрофилите $<0,75 \times 10^9/l$ или стойности на Hb $<7,5$ g/l, бременност, кърмене.

J05AX Други антивирусни лекарства

☞ Към ко-рецепторните инхибитори (entry inhibitors) се отнасят следните APC: Enfuvirtide, Maraviroc. Те *потискат навлизането на HIV-вируса* – етапите на свързване с CD4+, ко-рецепторите и сливането (фузията) на мембраните на вируса с таргетната клетъчна мембрана.

☞ **Интегразните инхибитори** (Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir) *блокират интегрирането на генетичния материал на HIV-вируса в този на гостоприемната клетка.*

DACLATASVIR – INN (АТС код: J05AX14)

● **Daklinza®** (Bristol-Mayers Squibb Pharma EEIG) – филмирани таблетки по 30 и 60 mg (оп. по 28 бр.). ▲ Блокира вирусната NS5A РНК-зависима полимераза, която участва в мултипликацията на HCV.

Показания: Хроничен хепатит С (самостоятелно или в комбинация със софосбувир, пегинтерферон-алфа и рибавирин).

Приложение: На възрастни се прилага в ДД 60 mg орално в един прием. Не е необходимо намаляване на ДД при УБФ или УЧФ с изключение на пациенти с декомпенсирана цироза (поради липса на клинични изследвания) и при ПНВ.

Взаимодействия: Комедикацията със силни ензимни индуктори на CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, дексаметазон, фитопрепарати на *H. perforatum*) може да отслаби терапевтичната ефективност на даклатасвир. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, пациенти по 18 г. (липсват изследвания).

DASABUVIR – INN (ATC код: J05AX16)

● **Exviera®** (AbbVie Ltd) – филмирани таблетки 250 mg (оп. 56 бр.). ▲ Блокира вирусната NS5B РНК-зависима полимераза, която участва в мултипликацията на HCV.

Показания: За лечение на възрастни с хроничен хепатит С в комбинация с други лекарства.

Приложение: Дасабувир се приема орално в доза 250 mg сутрин и 250 mg вечер.

Взаимодействия: Ензимните индуктори карбамазепин, фенобарбитал, ефавиренц, рифампицин и фитопрудкти от жълт кантарион могат да понижат плазмените нива на дазабавир и неговата противовирусна активност.

Нежелани реакции: Нарушения в съня, безсъние, гадене, сърбеж, астения.

DOLUTEGRAVIR – INN (ATC код: J05AX12)

● **Tivicay®** (ViiV Healthcare) – филмирани таблетки 50 mg в бутилка (оп. по 30 и 60 бр.).

Показания: В комбинация с други АРС за лечението на инфекция с HIV-1.

Приложение: Препоръчителната начална ДД за възрастни е 50 mg в един прием. Тя може да се повиши до 50 mg два пъти на ден.

Нежелани реакции: Гадене, диария, главоболие, алергични прояви, УЧФ.

ELBASVIR & GRAZOPREVRIR (ATC код: J05AX68)

● **Zepatier®** (MSD Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 50 mg елбасвир и 100 mg гразопревир (оп. 28 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Елбасвир е инхибира неструктурираният протеин 5A (NS5A), който играе ключова роля в РНК репликация на хепатит С вируса, а също в сглобяването на вироните. Гразопревир потиска активността на HCV NS3/4A протеазата, участваща също в репликацията на HCV генотипове 1a, 1b и 4.

Показания: Лечение на хроничен хепатит С при възрастни.

Приложение: Препоръчаната ДД е една таблетка в един прием (със или без храна). При HCV генотип 1a или 1b лечението продължава 12 седмици, а при генотип 4 - 16 седмици.

Нежелани реакции: Отслабване на апетита, безсъние, възбуда, депресия, главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария или запек, ксеростомия, коремни болки, сърбеж, алоpecia, артралгия, миалгия, астения, раздразнителност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някои от съставките на продукта.

ELVITEGRAVIR – INN (ATC код: J05AX11)

● **Vitekta®** (Gilead Sciences International Ltd) – филм-таблетки по 85 и 150 mg във флакони (оп. по 30 бр.).

Показания: СПИН в комбинация с други протеазни инхибитори.

Приложение: Препоръчаната ДД за възрастни е 85 или 150 mg в един прием по време на хранене.

Нежелани реакции (с честотата около 10%): главоболие, гастралгия, диария, гадене, повръщане, обриви, отпадналост.

ENFUVIRITIDE – INN (ATC код: J05AX07)

● **Fuzeon®** (Рош България ЕООД) – лиофилизирана прахообразна субстанция 108 mg в стъклени флакони плюс разтворител 1,1 ml в стъклени флакони с вместимост 2 ml плюс спринцовка от 1 ml (оп. по 60 бр. плюс овлажнени със спирт 180 тампона). След приготвяне на разтвора в 1 ml от него се съдържат 90 mg енфувиридин. ▼ Субкутанната бионаличност на продукта е 84,3%, СПП е 92%, а $t_{1/2\beta}$ е 3,2 h. ▲ Препаратът не инхибира CYP450. Фузеон се свързва екстрацелуларно със специфичния вирусен протеин HIV-1 Grp41 и *потиска сливането (фиксирането) на вирусната мембрана с таргетната клетъчна мембрана.* Така се предотвратява навлизането на вирусната РНК в таргетните клетки на макроорганизма.

Показания: HIV-инфектирани пациенти, неуспешно лекувани с терапевтични комбинации, съдържащи поне един препарат от следните групи АРС – протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, както и при несъвместимост към АРС.

Приложение: Фузеон се прилага в състава на комбинираното антиретровирусно лечение на СПИН. Той трябва да се инжектира *само подкожно* в областта на рамената, предната част на бедрата или корема. При деца над 16 г. и възрастни препоръчаната дозировка е 90 mg два пъти на ден. При деца ≥ 6 г. се инжектира подкожно също 2 пъти на ден, като в зависимост от т.м. ЕД е следната: от 11 до 15,5 kg – 27 mg (= 0,3 ml); от 15,6 до 20 kg – 36 mg (= 0,4 ml); от 20,1 до 24,5 kg – 45 mg (= 0,5 ml); от 24,6 до 29 kg – 54 mg (= 0,6 ml); от 29,1 до 33,5 kg – 63 mg (= 0,7 ml); от 33,6 до 38 kg – 72 mg (= 0,8 ml); от 38,1 до 42,5 kg – 81 mg (= 0,9 ml) и $> 42,6$ kg – 90 mg (= 1 ml).

Локални нежелани реакции: Умерена болка или дискомфорт в мястото на инжектиране, еритем, екхимози, сърбеж.
Системни нежелани реакции: Лимфаденопатия, синусит, орална кандидоза, herpes simplex, грипозни симптоми, астения, анорексия, запек, болки в областта на колена, главоболие, периферна невропатия, замайване, нарушения на вкуса, конюнктивит, кашлица, кожен папилом, фоликулит, ксеродерма, диафореза, нощни изпотвания, миалгия, артралгия, мускулни крампи, намаляване на т.м., много рядко – реакции на свръхчувствителност; отклонения от нормалните плазмени нива на амилазата, триглицеридите, аминотрансферазите, креатинина, фосфокиназата и хемоглобина. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Фузеоон; деца под 6 г.

INOSINE PRANOBEX – INN (АТС код: J05AX05)

● **Isoprinosine®** (Ewopharma International s.r.l.) – таблетки 500 mg (оп. по 20 и 50 бр.); сироп 50 mg/ml в тъмно стъклена бутилка с обем 150 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка). ● **Izoreks®** (Рекс Фармасютикълс ЕООД) – сироп 50 mg/ml в стъклена бутилка с обем 240 ml (оп. 1 бр., с дозираща чашка). ● **Izzoprin®** (Адифарм ЕАД) – прах от 500 и 1000 mg за перорален разтвор в сашета (оп. по бр.); сироп 50 mg/ml в бутилки с обем 120 или 150 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка). ▲ Инозин е пуринов нуклеозид и прекурсор на АТФ. Участва в обмяната на въглехидратите, като повишава активността на редица ензими в цикъла на Кребс. Стимулира синтеза на нуклеотиди. Увеличава продукцията на IL-1 и IL-2, а намалява тази IL-4. Увеличава секрецията на IFN-γ. Има антихипоксична и имуностимулираща активност. Намалява възпроизвеждането на някои вируси и скъсява протичането на вирусни инфекции.

Показания: Grip, herpes simplex, Herpes zoster, Epstein-Barr-вирусни инфекции, цитомегаловирусна инфекция, афтозен стоматит, condylomata acuminata, вирусен хепатит, подостър склерозиращ паненцефалит, рубеола, варицела, заушка.

Приложение: Продължителността на лечението се определя индивидуално. При вирусни инфекции лечението с препарата се прекратява 2 до 3 дни след изчезване на клиничните симптоми. (1) Оралната ДД доза инозин за възрастни и ПНВ е 50 mg/kg т.м. (= 1 таблетка/10 kg), разделени в 3 еднакви приема преди хранене. МДД е 4 г. За улеснение таблетките могат да се счупят и разтворят в малко количество овкусена течност. (2) ДД инозин за деца над 1 г. е 50 mg/kg т.м. (= 1 ml/kg), разпределена в 3 еднакви ЕД.

Предупреждение: През 1981 г. инозин пранобекс беше дерегистриран от FDA на територията на САЩ като средство без доказана значима клинична ефективност.

Нежелани реакции: Сърбеж, хиперемия на кожата, повишаване плазмените нива на пикочна киселина, главоболие, световъртеж, артрагия, диария, запек, сънливост, полиурия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, подагра, хиперурикемия.

LEDIPASVIR & SOFOSBUVIR (АТС код: J05AX65)

● **Harvoni®** (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 90 mg ледипасвир и 400 mg софосбувир (оп. по 28 и 84 бр.). ▲ Ледипасвир е мощен инхибитор на хепатит С-вирусния фосфопротеин NS5A, изпълняващ важна роля във вирусната репликация, сглобяване и секреция. Софосбувир е нуклеозиден аналог, който инхибира хепатит С-вирусната NS5B полимеразата (ключов ензим, участващ в РНК репликацията на HCV).

Показания: За лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, при които терапията с пегинтерферон плюс рибавирин или пегинтерферон плюс рибавирин плюс HCV протеазен инхибитор е била неефективна.

Приложение: Приема се орално, със или без храна, в ДД 1 таблетка.

Най-чести НЛР: Главоболие, отпадналост.

MARAVIROC – INN (АТС код: J05AX09)

● **Celsentri®** (ViiV Healthcare UK Ltd) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 30, 60, 90 и 180 бр.). ▼ Резорбцията на маравирик е променлива с многократни пикове. Фармакокинетиката на пероралния маравирик не е пропорционална на дозата в дозовия диапазон. Абсолютната бионаличност на доза от 100 mg е 23%. Маравирик е субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин; свързва се (около 76%) с човешките плазмени протеини и показва умерен афинитет към албумина и алфа-1 киселия гликопротеин. Vd е приблизително 194 L. Маравирик се метаболизира главно от системата на цитохром Р450 до метаболити, които практически са неактивни срещу HIV-1. Маравирик е основното съединение в урината (средно 8% от дозата) и в изпражненията (средно 25% от дозата), останалата част се екскретира като метаболити. Маравирик е CCR5 антагонист – свързва се селективно към човешкия хемокинен рецептор CCR5, предотвратявайки навлизането на CCR5-тропния HIV-1 в клетките.

Показания: В комбинация с други АРС, е показан при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1.

Приложение: Препоръчаната доза на маравирик е 150, 300 или 600 mg два пъти дневно в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти. Приема се орално, със или без храна. Маравирик трябва да се използва единствено при пациенти, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1, определен чрез адекватен валидиран и чувствителен метод на откриване. Необходимо да се започне терапия скоро след изследване на тропизъм.

Взаимодействия: Комедикацията с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, може да понижи концентрацията на маравирик и да намали терапевтичните му ефекти. Прилагането на препарата едновременно с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4, може да повиши плазмената концентрация на маравирик. Препоръчва се адаптиране на дозата, когато маравирик се прилага едновременно с CYP3A4-инхибитори и/или индуктори.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, болка в корема, подуване на корема, диспепсия, констипация; обрив, пруритус; мускулни спазми, болки в гърба; кашлица; астения, безсъние, замайване, парестезия; повишени серумни аминотрансферази, повишена гама-глутамилтрансфераза, намалено телло. CCR5 антагонисти могат потенциално да

нарушат имунния отговор към определени инфекции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към фъстъци, соя или към някое от помощните вещества.

RALTEGRAVIR – INN (ATC код: J05AX08)

● **Isentress®** (MSD) – филмирани таблетки 400 mg в бутилка от полиетилен с висока плътност и полипропиленова капачка (оп. 60 бр.); дъвчащи таблетки по 25 и 100 mg. ▼ Ралтегравир се абсорбира бързо, с t_{max} около 3 h. Има СПП приблизително 83 %. Метаболизира се чрез глюкуронидация. Потиска каталитичната активност на интегразата – HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Така се предотвратява ковалентното включване (интегриране) на HIV-генома в генома на клетката-гостоприемник.

Показания: В комбинация с други АРС за лечението на инфекция с HIV-1 при възрастни пациенти.

Приложение: По 400 mg два пъти дневно.

Взаимодействия: Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир.

Нежелани реакции: Абнормни сънища, безсъние, замаяване, главоболие, вертиго; раздуване на корема, коремна болка, диария, флатуленция, гадене, повръщане; обрив; повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

SOFOSBUVIR – INN (ATC код: J05AX15)

● **Sovaldi™** (Gilead Sciences Inc.) – таблетки 400 mg (оп. 28 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има висока перорална бионаличност (92%) и СПП от 61% до 65%. Представлява предлекарство, което се активира до трифосфатен метаболит с биологичен полуживот 27 h. Екскретира се с урината (80%) и фекалиите (около 14%). ▲ Софосбувир е нуклеозиден аналог. Той блокира селективно NS5B РНК-зависимата полимераза в HCV, която изпълнява важна роля във вирусната мултипликация. Софосбувир действа срещу всички генотипове на HCV.

Показания: Хроничен хепатит С у възрастни в комбинация с рибавирин или с пегинтерферон алфа и рибавирин. Ефективен е при HCV, причинен от генотипове 1, 2, 3 или 4, вкл. при пациенти с хепатоцелуларен карцином (очакващи чернодробна трансплантация), а също пациенти с коинфекция HVC/HIV.

Приложение: Приема се орално по 400 mg/24 h. *Цената на 1 таблетка Sovaldi в САЩ е \$ 1000.* Препоръчват се три основно терапевтични схеми (табл. J12). Траен вирусологичен отговор е постигнат при 76–92% от пациентите. Липсват клинични данни за приложение на софосбувир при пациенти под 18 г.

Таблица J12. Основни терапевтични схеми за приложение на Sovaldi

	Терапевтични схеми	Продължителност
Генотип 1 или 4	Sovaldi + пегилиран INF + Ribavirin	12 седмици
Генотип 2	Sovaldi + Ribavirin	12 седмици
Генотип 3	Sovaldi + Ribavirin	23 седмици

Взаимодействия: Рифампицинът и екстрактите от жълтия кантарион намаляват пероралната бионаличност на софосбувир.

Нежелани реакции: Астения, безсъние, главоболие, гадене, отслабване на апетита, диария, мигалгия, кожни обриви, раздразнителност, грипоподобни симптоми, при комбинирана терапия с пегилирани интерферони – неутропения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към софосбувир, рибавирин или пегинтерферон алфа, бременност, кърмене; комедикация с антиконвулсанти, антимикобактериални средства, някои протеазни инхибитори (tipranavir*).

J06 ИМУННИ СЕРУМИ И ИМУНОГЛОБУЛИНИ

J06A Имунни серуми

J06AA Имунни серуми

☞ Имунните серуми най-често са **хетероложни** (конски, хиперимунни), съдържащи *имуноглобулини*. Получават се от плазмата на коне, хиперимунизирани с авирулентни култури или токсини и анатоксини на причинителите на съответните инфекциозни заболявания. Съвременните серумни препарати са пречистени и концентрирани чрез ферментативна хидролиза, фракционирани с амониев сулфат. За консервант се използва 0,3–0,5% фенол. Със серумите се постига лечение или пасивна имунопрофилактика на определени инфекциозни заболявания.

☞ Преди приложение на серуми трябва **да се изключи наличие на повишена чувствителност** на пациента към конски белтък. По правило приложението на серумите задължително се предхожда от проби за чувствителност към конски белтък. За тази цел по вътрешната страна на предмишницата се инжектира интрадермално 0,1 ml серум, разреден 1:100 с физиологичен разтвор. След 30 min се отчита реакцията. При отрицателна проба (диаметър на папулата <0,9 cm и ограничено зачервяване) се извършва второ интрадермално инжектиране на 0,1 ml серум, разреден 1:10 с физиологичен разтвор. В случай на отрицателен резултат и след второто инжектиране, след 30 min се пристъпва към интрадермално инжектиране на 0,1 ml неразреден серум. Следва изчакване от още 30 min. Едва, ако и след третата проба, не се проявят локални или общи симптоми за повишена чувствителност, необходимото количество от съответния

серум се инжектира подкожно или мускулно. На болния се препоръчва да остане под лекарско наблюдение в продължение на следващите 2 h, като се предупреждава за възможност от развитие на серумна болест в периода от 5-ия до 12-ия ден от инжектиране на серума.

ANTIANTHRAX SERUM – INN (АТС код: J06AA00)

●**Antianthrax serum Bul Bio®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – разтвор в ампули по 10 ml (= 1 доза). *Представява концентриран разтвор, съдържащ имуноглобулини, получени от плазмата на коне, хиперимунизирани с жива, авирулентна култура на антраксия бацил. Той е пречистен и концентриран чрез ферментативна хидролиза, фракциониран с амониев сулфат. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С.*

Показания: Антракс.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препаратът се прилага като помощно средство при тежки форми на антракс, при късното му третиране с антибиотици или при изразни токсични симптоми (некроза на тъканите, оток около входната врата на инфекцията, фебрилитет). Преди въвеждането на противоантраксия серум пациентът трябва да се тестира за свръхчувствителност към конски белтък. Серумът се инжектира еднократно мускулно в следните ориентировъчни дози: при лека форма на антракс – от 20 до 40 ml; тежки кожни форми – 40 до 60 ml. При липса на подобрение инжектирането в същата доза може да се повтори през следващия ден. При антраксен сепсис, при чревни и белодробни форми на антракс се прилагат по 60 ml серум мускулно в продължение на 5 последователни дни (в зависимост от състоянието на пациента).

Взаимодействия: Съвместима е комедикацията с антибиотици, прилагани за лечение на антракс.

Нежелани реакции: Анафилактичен шок, серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

ANTIDIPHTHERIA SERUM – INN (АТС код: J06AA01)

●**Antidiphtheria serum Bul Bio®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – разтвор в ампули по 5000 IU (оп. 10 бр.). Противодифтерийният серум е концентриран разтвор на имуноглобулини, получени от кръвната плазма на коне, хиперимунизирани с дифтерийен анатоксин.

Показания: Дифтерия.

Приложение: Противодифтерийният серум има най-висока терапевтична ефективност при незабавното му прилагане непосредствено след поставяне на клиничната диагноза. Той се въвежда *подкожно или мускулно*, а при тежки случаи – венозно. *Пациентът трябва да се тестира предварително* за чувствителност към конски протеини. Преди инжектирането серумът се темперира до т.т. Препаратът се инжектира еднократно в доза от 500 до 3000 UI/kg в зависимост от възрастта на пациента и тежестта на клиничната картина. МДД е 100 000 UI, приложена еднократно или фракционирано.

Взаимодействия: Съвместима е комедикацията на противодифтерийния серум с антибиотици и лекарства, използвани за етиотропно или симптоматично лечение на дифтерия.

Нежелани реакции: Анафилактичен шок, серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

BOTULINUM ANTITOXIN – INN (АТС код: J06AA04)

●**Antibotulinum serum Bul Bio®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – три ампули (тип А, тип В, тип Е), съдържащи 1 доза (= 4500 IU). Противоботулиновият серум е концентриран разтвор на имунни глобулини, изолирани от плазмата на коне, хиперимунизирани с ботулинови токсини и анатоксини – типове А, В и Е. *Съхранява се в хладилник при температура от 2–8 °С.*

Показания: Ботулизъм.

Приложение: Предварително пациентът се тестира за свръхчувствителност към конски белтък. Противоботулиновият серум се инжектира подкожно или мускулно, но при тежки случаи може да се въведе венозно след темпиране до т.т. За лечение противоботулиновият серум се прилага непосредствено след поставяне на диагнозата. За тази цел се инжектират по 10 000 UI от тип А и Е и 5000 Е от тип В, без да се изчаква резултата от микробиологичното изследване. Ако след интервал от 6–12 h не настъпи забележимо подобрение на пациента, антисерумът се инжектира в същите дози. ДД ботулинов антисерум е от 10 000 до 20 000 UI от тип А и Е и от 5000 до 10 000 UI от тип В. С профилактична цел се препоръчва приложение на препарата еднократно в доза от 1500 до 3000 UI от типове А, В и Е на лицата, консумирали храна, която е консумирал и пациентът.

Взаимодействия: Противоботулиновият серум може да се прилага едновременно с антибиотици, както и други лекарства, използвани за симптоматично лечение на ботулизъм.

Нежелани реакции: Анафилактичен шок, серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

GAS-GANGRENE ANTISERUM – INN (АТС код: J06AA05)

●**Antigas-gangrene serum Bul Bio®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 25 000 IU. Една профилактична доза съдържа 10 000 IU противоперфрингенс серум, 10 000 IU противоедематинс серум и 5000 IU противосептикус серум. Като консервант е използван 0,3% фенол. Продуктът се съхранява в хладилник при температура 2–8 °С и не трябва да замръзва. *Противогазгангренозният серум е концентриран разтвор на имуноглобулини, получени от плазмата на коне, хиперимунизирани с газгангренозни антигени. Той е пречистен и концентриран чрез ферментативна хидролиза и фракциониран с амониев сулфат.*

Показания: Газова гангрена.

Приложение: Преди инжектирането серумът се загрява до т.т. Инжектира се мускулно или венозно. По изключение противогазгангренозният серум може да се приложи *профилактично* при тежки наранявания с разкъсване на мускулна тъкан и образуване на джобове, усложнения при открити фрактури; огнестрелни и други наранявания и катастрофи със замърсяване на раната с пръст, парчета от дрехи и други чужди тела. В този случай се инжектира 1 профилактична доза серум. С *лечебна цел* серумът се прилага в ≥ 4 пъти по-високи в сравнение с профилактичната доза по преценка на лекаря в зависимост от състоянието на пациента и резултата от комплексната терапия с метронидазол и други АБС.

Взаимодействия: Едновременно с прилагането на серума може да се провежда подходяща противомикробна терапия. **Нежелани реакции:** Анафилактичен шок (сравнително рядко, но относително по-често при деца), серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

SNAKE VENUM ANTISERUM Bul Bio® (АТС код: J06AA03) – инжекционен разтвор 100 U (= 1 доза) в ампули (оп. 10 бр.). Противозмийският серум (*Snake venom antiserum*) представлява пречистен и концентриран разтвор на имуноглобулини, получени от плазмата на коне, хиперимунизирани с отровата на *Vipera Ammodytes* (*пепелянка*) с консервант 0,3–0,5% фенол.

Показания: Ухапване от отровни змии.

Приложение. Преди инжектиране серумът задължително се temperира до т.т. и ухапваният трябва да се тестира за свръхчувствителност към конски белтък. Препоръчително е противозмийският серум да бъде приложен непосредствено след ухапването и не по-късно от 2–4 h след това. Серумът се инжектира подкожно в доза не по-ниска от 100 UI, възможно най-близо до мястото на ухапване. Втората доза от 100 UI се инжектира мускулно. При закъсняло приложение (след 4-ия час от ухапването) може да се приложат ≥ 4 ЕД противозмийски серум мускулно или венозно. По преценка на лекаря на 2-ия или 3-ия ден могат да се инжектират допълнително още 1–2 дози серум.

Взаимодействия: Съвместима е комедикацията с лекарства, използвани за симптоматично лечение на ухапвания от отровни змии. **Нежелани реакции:** Анафилактичен шок, серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

TETANUS ANTITOXIN – INN (АТС код: J06AA02)

● **Antitetanus serum Bul Bio®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционен разтвор 1500 IU (= 1 доза) в ампули (оп. 1 и 10 бр.). Противотетаничният имуен серум има конски произход. Той неутрализира токсина, продуциран от *C. tetani*.

Показания: За профилактика срещу тетанус при хора с наранявания, неимунизирани или с незавършена противотетанусна имунизация, при които съществува вероятност за замърсяване с тетанични спори и ако не може да се приложи човешки противотетанусен имуноглобулин.

Приложение: Преди инжектиране противотетаничният серум се temperира до 37 °C. Отначало се прави задължително проба за чувствителност. Противотетаничният серум се инжектира *подкожно или мускулно*. Профилактичната ЕД е 1500 UI. По преценка на лекаря тя може да се увеличи до 3000 UI. Препаратът се инжектира бавно, по възможност още в първите часове след нараняването. Една профилактична доза (= 1500 UI) серум се прилага в следните случаи: рани, причинени от предмети, замърсени със земя, тор, тръни, парчета от дърво, пирони, селскостопански сечива, парченца стъкла, камъни; подкожни кръвоизливи, при които кръвта влиза в съприкосновение с входната врата; необработени измръзвания и изгаряния; инфектирани рани; хирургически операции, извършени след наранявания или злополука със замърсяване на раната; хирургически интервенции за изваждане на чуждо тяло, престояло продължително време в тъканите. Две профилактични дози (= 3000 UI) се инжектират при много тежки наранявания, замърсени рани, открити фрактури, проникващи в телесни кухини рани, при които съществува вероятност за масивно замърсяване с тетанични спори. *При всички изброени случаи освен противотетаничен серум се инжектира и ваксината срещу тетанус Tetatox 0,5 ml i.m.* (вж. J07AM). Противотетаничният серум се инжектира 30 min след инжектиране на противотетаничната ваксина като се използват две различни места. Едновременно с противотетаничният серум се провежда антибиотично лечение, прилагат се анксиолитици и други лекарства. Поддържа се водно-солевият и алкално-киселинният баланс на пациента. При едновременно инжектиране на препапара с други лекарства трябва всеки инжекционен продукт да се приложи с отделна спринцовка и на различно инжекционно място. При пациенти със свръхчувствителност към конски белтък се провежда десенсибилизация по Безредка и противоалергична терапия едновременно с инжектирането на серума.

Нежелани реакции: Анафилактичен шок, серумна болест. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към конски белтък.

J06B Имуноглобулини

➤ Имуноглобулините са *активна белтъчна фракция*. Те са *изолирани от кръвна плазма* на животни или хора и *съдържат специфични антитела* в концентрирана форма. Изолираните от имунизирани животни имуноглобулини са *хетероложни*, а изолираните от хора – *хомоложни*. *Предимство на хомоложните имуноглобулини е тяхната сравнително ниска алергенност*. Имуноглобулините осигуряват пасивна защита на организма в продължение на 21 до 28 дни. След този срок и при доказана необходимост, те могат отново да се приложат. С имуноглобулините се извършва: профилактика на лица, контактни на инфекциозни заболявания; лечение на заболявания, свързани с имуен дефицит, хипо- и агамаглобулинемия.

J06BA Нормални човешки имуноглобулини

ANTI-D [Rh₀] HUMAN IMMUNOGLOBULIN – INN (ATC код: J06BB01)

● **HyperRho S/D[®]** (Химимпорт Фарма АД) – инжекционен разтвор 1500 IU (= 300 mcg) пълна доза във флакони или предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба. ● **Rhesonativ[®]** (Octapharma Ltd) – инжекционен разтвор в стъклени ампули, съдържащи човешки анти-D-имуноглобулин съответно 625 IU/125 mcg/1 ml (оп. 1 бр.) и 1250 IU/250 mcg/2 ml (оп. по 1 и 10 бр.). Продуктите представляват 10% белтъчен разтвор, съдържащ специфичен анти-D имуноглобулин. Получават се от плазмата на кръводарители с висок титър на антитела. Циркулиращи анти-D имуноглобулини могат да се открият още на първия ден след мускулното инжектиране, като най-висок е техният титър между 3-ия и 7-ия ден. Препаратите се съхраняват при температура 2–8 °C на места недостъпни за деца. ▲ Анти-D гама-глобулинът предпазва от изоимунизация Rh (D) отрицателните индивиди, изложени на контакт с Rh (D) положителна кръв. Пасивно внесените анти-D гама-глобулини се свързват с Rh (D) положителни еритроцити и предотвратяват развийето на активен имунитет срещу тях.

Показания: За предпазване от Rh (D) изоимунизация на Rh (D) отрицателни жени, раждали Rh (D) положителни деца.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: *Профилактика преди раждане* – 250 mcg (= 1250 IU) мускулно през 28–30-та гестационна седмица. *Профилактика след раждане* – мускулно, в първите 36–72 h след раждането. По-късното приложение няма ефект. Инжектира се еднократно в доза от 250 mcg (= 1250 IU). По-голяма доза се прилага при данни за по-голям трансплацентарен фетоматернален кръвоизлив и по преценка на лекаря. *След трансфузия на Rh несъвместима кръв:* 250 mcg (= 1250 IU) мускулно за 15 ml трансфузирани еритроцити.

Нежелани реакции: Подобни на тези, наблюдавани при инжектиране на нормалния човешки имуноглобулин (вж. по-горе). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества. Продуктът не се прилага венозно. Не се прилага на новородени.

BEZLOTOXUMAB – INN (ATC код: J06BB21)

● **Zinplava[®]** (MSD Ltd) – концентрат 1000 mg/40 ml за инфузионен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Безлотоксумаб е човешко MAB. Представлява антитоксин, който се свързва с висок афинитет към токсин В на *Clostridium difficile*, неутрализира неговото действие и *изгражда пасивен имунитет*.

Показания: Профилактика на рецидиви на *Clostridium difficile* инфекция у възрастни.

Приложение: Безлотоксумаб се прилага под формата на еднократна i.v. инфузия в доза 10 mg/kg т.м. Не е нужна корекция на дозата при ПНВ, УЧФ или УБФ. Преди употреба изходният концентриран разтвор се разрежда с физиологичен разтвор или 5% декстроза до получаване на концентрация от 1 до 10 mg/ml.

Предупреждения и предпазни мерки: Разределеният концентрат се влива в продължение на 60 min, като се използва стерилен, апиrogenен, вграден или допълнителен филтър с ниско протеиново свързване 0,2–5 микрона. Безлотоксумаб не трябва да се прилага с други лекарства през същата инфузионна линия.

Нежелани реакции: Главоболие, гадене, повръщане, пирексия, РСИ. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, кърмене.

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR EXTRAVASCULAR ADMINISTRATION – INN (ATC код: J06BA01)

● **Gammanorm[®]** (Octapharma Ltd) – разтвор за подкожна инфузия или интрамускулно инжектиране, съдържащ човешки нормален имуноглобулин съответно 1650 mg/10 ml и 3300 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 10 и 20 бр.).

● **Human normal Immunoglobulin 10% – BB[®]** (“БУЛ БИО – НЦЗПБ” ЕООД) – инжекционен разтвор 10% в ампули по 1 и 3 ml (оп. по 10 и 50 бр.). Представлява 10% разтвор на активна в имунологично отношение белтъчна фракция, изолирана от човешка дарителска или плацентарна кръв. Препаратът съдържа в концентрирана форма широк набор противовирусни и противобактериални антитела.

Показания: Профилактика на хепатит А, морбили, коклюш, полиомиелит, менингококови инфекции; като субституираща и коригираща терапия при относителна недостатъчност при агамаглобулинемия и хипоагамаглобулинемия, протрахирана транзиторна хипоагамаглобулинемия, инфекциозна мононуклеоза, бактериални инфекции.

Приложение. Гама-глобулинът се инжектира мускулно в горния външен квадрант на глутеалната област в легнало положение на пациента. По-големите дози се разделят на няколко ЕД от по 5–6 ml. *Профилактично* при лица, контактни на болни от морбили, коклюш, полиомиелит и менингококова инфекция той се инжектира в доза 0,3 ml/kg, а при хепатит А – 0,1 ml/kg. Осигурява пасивна защита, която за първите заболявания продължава от 21 до 28 дни, а за хепатит А – от 5 до 6 мес. При последващи контакти е необходимо отново да се извърши профилактика с препарата. Като *заместителна и коригираща терапия* при дефицит на антитела първоначалната доза гама-глобулин е 1 ml/kg мускулно. След това се преминава на ПД от 0,5 ml/kg/4 седмици. При *протрахирана преходна хипоагамаглобулинемия* у недоносени и кърмачета препаратът се инжектира по 5 ml/4 седмици до нормализиране стойностите на IgG. При *антителна недостатъчност*, обусловена от дефект в имуноглобулиновия синтез и придружена от хронични рецидивирани инфекции гама-глобулинът се инжектира отначало в доза 10 ml и след това той се прилага по 5 ml/4 седмици, като се комбинира с противомикробни средства. При *инфекциозна мононуклеоза* еднократно мускулно се инжектират 10 ml гама-глобулин. На алергични лица той се прилага под защитата на антихистаминови препарати и ГКС.

Взаимодействия: Най-малко 30 дни след прилагането на нормален човешки гама-глобулин не се прави активна имунизация с живи ваксини, защото е възможно да се наруши изработването на антителата. Препаратът може да се използва по време на лечение с антибиотици и други противомикробни средства.

Нежелани реакции: Локална болка и краткотрайно повишаване на температурата; рядко – алергични кожни прояви. При многократни кръвопреливания и при прилагане на имуноглобулинови препарати може да се развие сензибилизация, особено при лица с дефицит на IgA, хипогамаглобулинемия или антителна недостатъчност. В единични случаи при такива пациенти са възможни анафилактични реакции. Много редките случаи на анафилактичен шок се овладяват с адреналин, ГКС, β_2 -адреномиметици. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към човешки имуноглобулин.

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION – INN (АТС код: J06BA02)

● **Gammagard® S/D** (Baxter d.o.o.) – лиофилизиран прах по 0.5, 2.5, 5 и 10 g с разтворител за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Immunovenin-intact 5% IgG®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инфузионен разтвор 50 /L в ампули по 5 ml (оп. 10 бр.). ● **Intraglobin F®** (Biotest Pharma GmbH) – инфузионен разтвор 5% в ампули по 5, 10 и 20 ml (оп. по 1 бр.). ● **Intratect® 50 g/l** (Biotest Pharma GmbH) – инфузионен разтвор 5% в стъклени флакони по 10, 50, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Intratect® 100 g/l** (Biotest Pharma GmbH) – инфузионен разтвор 10% в стъклени флакони по 10, 50, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Octagam® 10%** (Octapharma Ltd) – инфузионен разтвор 10% в стъклени флакони по 20, 50, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Препаратът съдържа в концентрирана форма антитела срещу бактериални и вирусни антигени, получени от серума на здрави кръводарители. Той осигурява пасивния имунитет срещу инфекции чрез повишаване на концентрацията на антитела и потенциране на антиген-антитяло реакциите. Има силен противовъзпалителен ефект при синдрома на Kawasaki.

Показания: Първична и вторична недостатъчност на хуморалния имунен отговор; пасивна имунотерапия на тежки вирусни и бактериални инфекции; някои автоимунни заболявания; алогенна костно-мозъчна трансплантация.

Приложение: Човешкият имуноглобулин се инфузира венозно в болнична обстановка. Преди инжектиране той се затопля до т.т. В първите 30 min препаратът се влива със скорост 1 ml (20 k/min), а след това – 2 ml (40 k/min). При по-бързо въвеждане може да се предизвика колапс. Основните терапевтични схеми за приложение са следните: **(1) Заместващо лечение при първична имуноглобулинова недостатъчност** (гамаглобулинемия, хипогамаглобулинемия, селективна недостатъчност на антитела). Препаратът се инфузира по 2 ml/kg/3 дни. Лечението продължава, докато няколко дни след последната доза серумното ниво на IgG достигне 500 mg/100 ml. ПД е 2 ml/kg през 3 до 4 седмици. При инфекции дозата се удвоява и препарата се въвежда по-често, като не трябва да се допуска понижаване на серумния IgG под 300 mg/100 ml. **(2) Вирусни инфекции.** Профилактичното прилагане на човешки имуноглобулин трябва да се извършва колкото може по-скоро след контакта и не по-късно от петия ден. За профилактика на *hepatitis A* препаратът се прилага еднократно в доза 0,2 ml/kg; *рубеола* – от 2 до 3 ml/kg; *морбили и варицела* – от 1 до 1,5 ml/kg; по-тежки вирусни инфекции – по 2 ml/kg ежедневно до изчезване на симптомите. **(3) Бактериални инфекции.** Прилага се в комбинация с антибиотици. При остри инфекции имуноглобулинът се назначава в еднократно в доза от 3 до 5 ml/kg. При хронични инфекции той се инфузира венозно по 2 и повече ml/kg през интервал от три седмици. **(4) Ако разтворът е мътен или съдържа утайки, не трябва да се използва.**

Взаимодействия: Може да се разрежда с изотонични соли и глюкозни разтвори, но не трябва да се смесва с други лекарства. В продължение на 6 седмици след проведено лечение с препарата не се препоръчва активна имунизация с живи ваксини (морбилна, паротитна, полиомиелитна).

Нежелани реакции. При пациенти с гамаглобулинемия може да се наблюдава артериална хипотензия с тахикардия и диспнея; абдоминални болки, кожни обриви. При болни с дефицит на IgA и анти-IgA антитела са наблюдавани анафилактични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към човешки имуноглобулин.

J06BB Специфични имуноглобулини

HEPATECT CP® (АТС код: J06BB04) (Biotest Pharma GmbH) – инфузионен разтвор, съдържащ човешки имуноглобулин, съответно по 100 IU/2 ml, 500 IU/10 ml и 2000 IU/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.).

Лекарственият продукт съдържа антитела срещу повърхностния антиген (HBs) на хепатит В вируса в концентрация 50 UI/ml. Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. Показан е за профилактика на реинфекция с вируса на хепатит В след чернодробна трансплантация поради индуцирана от хепатит В чернодробна недостатъчност, а също – за имунопрофилактика на хепатит В (при случайна експозиция на неимунизирани лица, пациенти на хемодиализа, новородени от майка-носителка на вируса на хепатит В, лица на хепатит В, които не показали имунен отговор).

Hepatect CP се инфузира венозно с начална скорост от 0,1 ml/kg/h за 10 min. При добра поносимост скоростта на инфузия може да се повиши до 1 ml/kg/h. За профилактика на реинфекция с хепатит В вирус след трансплантация на черен дроб при възрастни препаратът се прилага в доза 10 000 UI периперативно, а след това от 2000 до 10 000 UI на ден в продължение на 7 дни и колкото е нужно, за да се поддържат плазмени нива на антителата над 100–150 UI/l при пациенти, негативни за HBV-ДНК, и над 50 UI/l при пациенти, позитивни за HBV-ДНК. Дозировката на деца е 10 000 UI/1.73 m². За профилактика на хепатит В при случайна експозиция на неимунизирани лица се инфузират най-малко 50 UI (= 10 ml) в зависимост от интензитета на експозицията, възможно най-бързо след същата, и за предпочитане в първите 24 до 72 h.

HUMAN CRIMEAN HAEMORRHAGIC FEVER IMMUNOGLOBULIN (АТС код: J06BB00)

● **CHF-BULIN®** („БУЛ БИО“ ЕООД) – инжекционен разтвор 3 ml/1 dose (оп. 10 бр.). Представява разтвор на имунологично активна белтъчна фракция от кръвна плазма на хора, имунизирани срещу кримска хеморагична треска. Съдържа от 10 до 17% протеини, от които най-малко 98% са имуноглобулини (максимално 170 mg). Специфичните антитела в препарата са от 6 до 10 пъти повече в сравнение с нормалния човешки имуноглобулин.

Показания: Неимунизирани лица, контактни с болни от кримска хеморагична треска; съмнително болни в ендемични за това заболяване региони през епидемичния сезон и след ухапване от кърлеж; терапия на кримска хеморагична треска.

Приложение. Препаратът се инжектира мускулно. С профилактична цел той се назначава еднократно по 3 ml на деца до 14 г. и по 6 ml на възрастни. При болни от кримска хеморагична треска първия ден той се инжектира от 6 до 9 ml. През следващите 3 до 4 дни същата ДД се въвежда ежедневно до получаване на терапевтичен ефект.

Нежелани реакции: Алергични (понякога анафилактични) прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към човешки имуноглобулини.

PALIVIZUMAB – INN (ATC код: J06BB16)

• **Synagis®** (Abbott Laboratories Ltd) – прахобразна субстанция по 50 и 100 mg плюс разтворител (оп. по 1 бр). Представлява хуманизирано IgG_{1kappa}-моноклонално антитяло с биологичен полуживот 20 дни. ▼ Има Vd 57 ml/kg и биологичен полуживот 20 дни. Представлява хуманизирано IgG_{1kappa}-моноклонално антитяло, състоящо се от 95% човешки и 5% миши антитяло-секвенции. Synagis действа мощно неутрализиращо и инхибиращо по отношение фузията (сливането) на щамове RSV подтипове А и В. В експеримент намалява с 99% репликацията на RSV в белия дроб на памуковия плъх. Тъй като Synagis е специфично за RSV антитяло, не се очаква да повлиява имунния отговор спрямо ваксините.

Показания: За профилактика на изискващи хоспитализация заболявания на ДДП, причинени от RSV при деца, родени през 35-ата гестационна седмица или по-рано и които при настъпване на сезона на RSV са до 6-месечна възраст; деца до 2-годишна възраст, при които е провеждано лечение на бронхопулмонална дисплазия през предходните 6 мес.; деца до 2-годишна възраст с хемодинамично значимо вродено ССЗ.

Приложение: Synagis се инжектира мускулно в предно-страничната част на бедрото. Поради риск от увреждане на п. ischiadicus той не трябва да се инжектира в седалищната област. Инжекционни обеми над 1 ml се прилагат, разделени на няколко дози. Субстанцията от 100 mg се разтваря като във флакона се въвеждат бавно (за да се минимизира образуването на пяна) 1 ml вода за инжекции; следва леко наклоняване на флакона и бавното му нежно разклащане с кръгообразни движения в продължение на 30 s. Флаконът не трябва да се разклаща силно! Полученият разтвор трябва да престои на стайна 20 min, докато се избистри; той запазва годността си в продължение на 180 min. Останалото след употреба количество се изхвърля. Препоръчаната дозировка Synagis е 15 mg/kg/30 дни i.m. по време на очакваните периоди на риск от RSV в обществото; ефективността на препарата е по-висока, когато първата доза се приложи преди началото на сезона на RSV. Последващите дози следва да се прилагат ежемесечно през времетраенето на сезона на RSV. Натрупан е положителен опит от петкратното (през 30 дни) инжектиране на препарата. При деца със сърдечен байпа се препоръчва Synagis да се инжектира в същата доза, непосредствено след стабилизиране на операцията с цел да се осигурят адекватни профилактични плазмени концентрации. Последващите дози се прилагат през остатъка от сезона на RSV, ако децата продължават да са изложени на висок риск от RSV инфекция.

Нежелани реакции при деца без вродено ССЗ заболяване: Инфекции на ГДП, вирусни, левкопения, нервност, ринит, кашлица, хрипове, повръщане, диария, кожен обрив, фебрилитет, болка в областта на инжектиране, абнормни чернодробни показатели. **Нежелани реакции при деца ССЗ заболяване:** Инфекции на ГДП, гастроентерит, нервност, сънливост, хиперкинезия, ринит, диария или констипация, повръщане, обрив, болка в мястото на инжектиране, фебрилитет, астения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Synagis, някоя от съставките му (хистидин, глицин, манитол) или други хуманизирани антитела.

J06BC Други имуноглобулини

ALLERGOPREVENT® (ATC код: J06BC00) („Бул Био – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционен разтвор 2 ml в стъклена ампула (оп. по 10 и 50 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Histaglobin е антигенен комплекс. В 1 ml той съдържа 6 mg нормален човешки имуноглобулин и 0,075 mg хистамин. Инжектиран в организма, той стимулира защитните свойства на кръвта на пациенти, страдащи от алергични заболявания срещу хистамина. След въвеждане в организма на Histaglobin алергичните симптоми отзвучават в продължение на 3–5 седмици.

Показания: Уртикария, алергичен ринит, деца с полиалергия, оток на Квинке, невродермит, атопичен дермит, мигрена.

Приложение: За деца до 3 г. ЕД Алергопревент е 0,5 ml, над 3 г. – 1 ml и възрастни – 2 ml. Продуктът се инжектира подкожно в горната външна трета на плешката. В алергологичната практика се използват различни терапевтични схеми. Обикновено ЕД се инжектира през интервал до 6 дни. Един лечебен курс Histaglobin включва от 3 до 10 ампули.

Нежелани реакции: Алергични (понякога анафилактични) прояви. **Противопоказания:** Непоносимост към хомоложни имуноглобулини.

J07 ВАКСИНИ

☞ *Ваксините съдържат антигени, които индуцират активен специфичен имуен отговор по отношение на едно или повече инфекциозни заболявания. Според биологичната и физико-химичната си характеристика се различават няколко вида ваксини – живи, убити, анатоксини, химически, рекомбинантни и др. В зависимост от биологичната принадлежност на ваксиналния щам съществуват вирусни, бактериални, рикетсиозни и протозойни ваксини. Ваксини, които съдържат един антиген, са моноваксини, а тези с два и повече антигена – поли- или асоциирани ваксини. Според СЗО ваксините се разделят на 4 основни групи: бактериални, вирусни, комбинирани бактериални и вирусни,*

други ваксини (табл. J13). Противогрипните, дентологичните, урологичните и противотуморните ваксини се разглеждат в съответните раздели на справочника.

Таблица J13. Модифицирана класификация на моно- и полимикробните ваксини по СЗО

Ваксини	Заболявания, спрямо които създават активен специфичен имунитет
(1) Бактериални	Антракс Бруцелоза Възвратен тиф Дифтерия Коклюш Кореман тиф Менингоков менингит Пневмонии, причинени от <i>S. pneumoniae</i> Тетанус Туберкулоза Туларемия* Урогенитални инфекции, причинени от <i>T. vaginalis</i> Холера Хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции Хронични дентални инфекции Хронични респираторни инфекции Хронични стафилококови инфекции Хронични уроинфекции Чума
(2) Вирусни	Бяс Вирусни енцефалити Грип Жълта треска Морбили Папилома-вирусни инфекции Паротит Полиомиелит Ротавирусна диария Рубеола Хепатит А Хепатит А и В Хепатит В Херпесни инфекции
(3) Комбинирани – бактериални и вирусни	Дифтерия, коклюш, полиомиелит и тетанус Дифтерия, коклюш, полиомиелит, тетанус, хепатит В Дифтерия, полиомиелит и тетанус Дифтерия, рубеола и тетанус Дифтерия, хепатит В и тетанус Дифтерия, хепатит В, коклюш и тетанус Дифтерия, хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции, коклюш, полиомиелит, тетанус и хепатит В Дифтерия, хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции, коклюш, тетанус и хепатит В Дифтерия, хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции, коклюш, тетанус, хепатит В и менингококи (А + С) Кореман тиф и хепатит В Кореман тиф и хепатит В Хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции и хепатит В Хронични <i>H. influenzae</i> тип b инфекции и полиомиелит

☞ **Тератогенен потенциал на ваксините.** Живите вирусни ваксини трябва да се избягват при бременни. Ваксината срещу рубеола може да инфектира плацентата и фетуса. Ваксинирането срещу холера, хепатит А и В, заушка, грип, чума, полиомиелит, бяс, тетанус/дифтерия, кореман тиф, варицела и жълта треска може да бъде осъществено по време на бременност, ако има епидемиологичен риск.

J07AG *Haemophilus influenzae* В ваксини

HAEMOPHILUS TYPE B, PURIFIED ANTIGEN CONJUGATE VACCINE (АТС код: J07AG01)

● **Act-HIB** (Sanofi Pasteur S.A.) – прах за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон, съдържащи по 1 доза (оп. 1 бр.) и разтворител 0.5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 1 бр.). Продуктите се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не се допуска замръзване. ● **Hiberix™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – лиофилизиран прах за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони, съдържащи по 1 доза (оп. 1 бр.) и разтворител 0.5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 1 бр.). ▲ Препаратите стимулират продукцията на антикапсулни антитела и предизвикват формиране на активен имунитет срещу *Haemophilus influenzae*, тип В. Началото на серумния антитяло отговор се проявява 1–2 седмици след ваксинацията. Придобитият активен имунитет продължава около 18 мес.

Показания (според FDA): Рутинна имунизация на деца от 2 мес. до 5 г. срещу *Haemophilus influenzae b* инфекции; за имунизирани на неимунизирани деца ≥ 5 г., боледуващи от хронични заболявания, свързани с повишен риск от развитие на *Haemophilus influenzae b* инфекция; неимунизирани деца ≥ 5 г., на които предстои спленектомия.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. Лиофилизатът се разтваря *ex tempore* с приложения разтворител. Ваксината се инжектира *мускулно*. ЕД е 0,5 ml. Ваксинирането се извършва по специфични схеми от инфектолог.

Взаимодействия: Имуносупресивните лекарства отслабват действието на ваксината. За да не се намалява продукцията на антитела между приложението на ваксината и имуноглобулиновите препарати, трябва да има интервал >30 дни. На пациенти с лимфогрануломатоза ваксината може да се приложи 14 дни преди началото или 90 дни след завършване на химиотерапията.

Нежелани реакции: Локален еритем; повишен риск от развитие на *Haemophilus B* инфекция в първите 7 дни след ваксинацията; фебрилитет, летаргия, анорексия, диария, отоци. **Противопоказания:** Деца с фебрилни заболявания или остри инфекции, свръхчувствителност към *Haemophilus B* полизахаридни ваксини, деца с имунен дефицит; деца, подложени на имуносупресивна терапия; възрастни с бронхит или други инфекции, предизвикани от *H. influenzae*; i.v. апликация.

DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS AND HAEMOPHILUS TYPE B CONJUGATED VACCINE (ATC код: J07AG52)

● **TetraAct-HiB®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизиран прах в стъклен флакон плюс 0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1 бр.). В 0,5 ml продуктът съдържа: полизахариди на *Haemophilus* тип b – 10 mcg, пречистен дифтерийен токсин (адсорбиран на алуминиев хидроксид) ≥ 30 UI, пречистен теаничен токсин (адсорбиран на алуминиев хидроксид) ≥ 60 UI и *Bordetella pertussis*, инактивирана (адсорбирана на алуминиев хидроксид) ≥ 4 UI. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, защитена от светлина. Не трябва да замръзва. Преди употреба трябва да се разклати спринцовката със суспензията, след което тя се инжектира във флакона с лиофилизиран прах. Флаконът се разклаща до пълно разтваряне (суспензиране) на праха. Получава се 1 доза (= 0,5 ml) мътна белезникава суспензия, която се аспирира в спринцовката, след което се инжектира.

Показания: За едновременно профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *H. influenzae* тип B (менингит, септицемия, целулит, артрит, епиглотит), дифтерия, тетанус и коклюш при деца от 2-месечна до 5-годишна възраст, които не са били имунизирани срещу тези заболявания.

Приложение: Прилагат се три мускулни инжекции с по 0,5 ml през интервали от 1 мес., т.е. по една инжекция на дву-, три- и четиримесечна възраст, последвани от реимунизация – 1 доза 1 г. след завършване на първичната имунизация. Ваксината е адсорбирана и за да се намалят НЛР се препоръчва нейното *i.m.* инжектиране със суха игла. Препоръчва се ваксината да се инжектира в средната трета на предно-страничната част на бедрото. Тя не трябва да се въвежда в кръвоносен съд.

Взаимодействия: TetraAct-HiB е била прилагана безпроблемно едновременно с обичайните ваксини, съпадащи по време на приложение с имунизационния календар, при условие, че се използват отделни спринцовки, отделни игли и различни инжекционни места.

Локални нежелани реакции (много редки): Болка, зачервяване, уплътнение или оток в мястото на инжектиране в първите 48 h след ваксинацията, които могат да продължат няколко дни. Това може да се съпътства и от образуван на подкожен възел, персистиращ няколко седмици. В единични случаи е докладвано и за аспетични абсцеси. **Системни нежелани реакции:** Повишаване на т.т. над 38 °C в първите 1 до 2 дни; периферен оток на долните крайници; обрив, уртикария, по изключение – ангиоедем или анафилактичен шок; гърчове със или без фебрилитет, синдром на постоянен плач, замаяност в първите 24 до 48 h, остра енцефалопатия по изключение, епизоди на хипотония – хипореактивност, раздразнимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на ваксината; реакции на свръхчувствителност от бърз тип след предишна ваксинация с такава ваксина (генерализирана уртикария, оток на Квинке, анафилактичен шок); прогресивни енцефалопатии, със или без гърчове; енцефалопатия, развила се в първите 7 дни след инжектиране на предишна доза ваксина, съдържаща коклюшна съставка; тежка реакция, проявила се в първите 48 h след предишно прилагане на ваксина, съдържаща коклюшна съставка (фебрилитет до 39,5 °C, непрекъснат плач повече от 3 h, фебрилни ила афебрилни гърчове, хипотоничен-хипореактивен епизод). В подобни случаи ваксинацията трябва да продължи с ваксина, несъдържаща коклюшна съставка.

J07AH Менингококови ваксини

MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE (ATC код: J07AH03)

● **Meningococcal polysaccharide vaccine A+C®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизиран прах плюс 0,5 ml разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.); лиофилизиран прах плюс 5 ml разтворител в стъклен флакон, съдържащ 10 ЕД (оп. 10 бр.). ● **NeisVac-C®** (Baxter d.o.o.) – суспензия за i.m. инжектиране 0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 10 и 20 бр.). Представява адсорбирана върху алуминиев хидроксид ваксина от конюгиран полизахарид от менингококи от група C. Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. След разтваряне на лиофилизата с приложения разтворител 0,5 ml (= ЕД) менингоковата полизахаридна ваксина съдържа по 50 mcg *Neisseria meningitidis A* и *Neisseria meningitidis C*.

Показания: Активна профилактика (имунизация) срещу инвазивни форми на инфекции, причинени от менингококи от групи A и C при възрастни и деца над 18-месечна възраст. На имунизация подлежат особено високорискови групи, включващи следните лица: пътуващи за ендемични области; изложени професионално на менингококи от серогрупи A и C

(лаборанти, микробиолози и др.); лица с дефицит на късните компоненти на системата на комплемента (C3-C5-C9); контактни с пациенти, заразени с менингококи от серогрупи А и С или живеещи с тях; функционална или анатомична аспления.

Приложение: Ваксината се инжектира мускулно или дълбоко подкожно съответно в делтовидния мускул при възрастни и в антеро-латералната част на бедрото при малки деца. След инжектиране пациентът трябва да остане поне 30 min под наблюдение за алергични НЛР. ❶ *Имунизация* – при възрастни и деца над 18-месечна възраст се инжектира една доза (= 0,5 ml) от разтворената ваксина. ❷ *Реимунизация* (бустер) е показана след 2 до 4 г. Това зависи от възрастта на пациента при инжектиране на първата доза, експозиционния риск и менингококовата серогрупа. Менингококовата полизахаридна ваксина не се прилага венозно. Тя не създава защита по отношение на други форми на менингит (напр. причинени от *Meningococcus B*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). В случай на контакт с пациент, страдащ от инфекция с менингокок – група А или С, е възможна имунизация на деца навършили 3 мес.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата; тежка НЛР след предишно инжектиране на ваксината; наличие на фебрилитет или остра инфекция; инжектиране в кръвоносен съд; интрадермална апликация; деца под 18 мес.

J07AJ Коклюшни ваксини

ADSORBED DIPHtheria, TETANUS TOXOID, AND PERTUSSIS VACCINE (ATC код: J07AJ51)

● **Diftetkok®** ("БУЛ БИО – НЦЗПБ" ЕООД) – 0,5 ml (= 1 доза) в ампули или в многодозови флакони по 5 ml (= 10 дози) и 10 ml (= 20 дози). ● **Diftetkok® without preservative** (без консервант) ("БУЛ БИО – НЦЗПБ" ЕООД) – 0,5 ml (= 1 доза) в ампули (оп. по 10 и 50 бр.). ● **ДТК** (тривиално наименование). В 0,5 ml ДТК ваксина има 30 UI дифтериен анатоксин, 40 UI тетаничен анатоксин и 4 UI коклюшна ваксина. *Съхранява се в хладилник при температура 2–8 °C. Не се допуска замразяване на продукта. Отворената ампула трябва да се използва веднага.*

Показания: Човешкият имуноглобулин за орално приложение е показан за първична активна имунизация срещу дифтерия, тетанус и коклюш на бебета след навършване съответно на 2, 3 и 4 мес. и за първа реимунизация на деца, навършили 2 г. (но не по-рано от 12 мес. след предишната имунизация).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ДТК ваксината се инжектира дълбоко подкожно под долния ъгъл на плешката по метода на "сухата игла", добре хомогенизирана предварително. Първичната имунизация включва 3 инжекции по 0,5 ml през интервал от 30–40 дни (съответно на II, III и IV месец от раждането). Първата реимунизация се прилага на 2-годишна възраст, не по-рано от 12 мес. след приключилата имунизация. По изключение се допуска удължаване на интервалите между първата и втората инжекция до 60 дни, между втората и третата инжекция – до 3 мес. и при реимунизацията – 3–6 мес.

Взаимодействия: ДТК ваксината е съвместима с полиомиелитната ваксина; двете ваксини могат да се прилагат едновременно. Останалите ваксини могат да се прилагат 30 дни преди или след ДТК ваксината.

Нежелани реакции: Рядко – 6–24 h след ваксинацията се наблюдават *локални НЛР* (зачервяване, болка и инфилтрат с размери 3–4 cm), които изчезват след няколко дни. Възможни са *системни НЛР*: Повишаване на т.т. до 38,5 °C в продължение на не повече от 48 h; оток, конвулсии, сънливост, колапс, артралгия. **Противопоказания:** Деца над 7 г., пациенти с неоплазми или имунен дефицит, остри респираторни инфекции, деца с неврологични заболявания (поради наличие на коклюшна ваксина в препарата), енцефалопатия, повишена чувствителност към някоя от съставките на ваксината; деца, болни от спазмофилия или с хипотрофия II или III степен. ДТК не трябва да се прилага за лечение на дифтерия, тетанус или коклюш.

DIPHtheria, TETANUS AND ACCELULAR PERTUSSIS VACCINE (ADSORBED) (ATC код: J07AJ52)

● **Infanrix™** (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium) – инжекционна суспензия 0,5 ml (= 1 доза) във флакони (оп. по 100 бр.) или предварително напълнени спринцовки от неутрално стъкло тип I (оп. 1 бр., плюс 2 стерилни игли с пластмасов накрайник). В 0,5 ml *Infanrix* има 30 UI пречистен дифтериен токсид, 40 UI пречистен тетаничен токсид, 25 mcg пертусис токсид, 25 mcg филаментозен хемаглутинин и 8 mcg пертактин, адсорбирани върху алуминиев хидроксид. Съхранява при температура между 2 и 8 °C. Да не се замразява. ● **Boostrix™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – инжекционна суспензия 0,5 ml (= 1 доза) в предварително напълнени спринцовки от неутрално стъкло тип I с гумена запушалка на буталото и без прикрепена игла (оп. 1 бр., плюс 2 отделни стерилни игли). В 0,5 ml *Boostrix* има 2 UI пречистен дифтериен токсид, 20 UI пречистен тетаничен токсид, 8 mcg пертусис токсид, 8 mcg филаментозен хемаглутинин и пертактин, адсорбирани върху алуминиев хидроксид. След изваждане от хладилника *Boostrix* запазва годността си при температура 21 °C в продължение на 8 h. *Дифтерия-тетанус безклетъчните коклюшни ваксини осигуряват имунна защита срещу дифтерия, тетанус и коклюш. Имунитетът се развива след третата доза и се поддържа с реимунизации.*

Показания: *Infanrix* е показан за първична имунизация срещу дифтерия, тетанус и коклюш на бебета по-големи от два мес. и за реимунизация на деца до 4 г., които преди това са били имунизирани с 3–4 дози ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш. *Boostrix* е показан за реимунизация срещу дифтерия, тетанус и коклюш на деца над 10 г. *Boostrix* не е показан за първична имунизация. Той не се препоръчва за имунизация срещу тетанус при наранявания с висок риск за развитие на тетанус. Препаратите не трябва да замръзват. Те се съхраняват в хладилник при температура 2–8 °C.

Приложение: *Infanrix* се прилага в съответствие с имунизационния календар и препоръки за първична имунизация и реимунизация. ЕД е 0,5 ml, инжектирана дълбоко мускулно. За първична имунизация на деца, навършили 2 мес., се прилагат 3 дози *Infanrix* през интервали не по-кратки от 30 дни. Не се допуска скъсяване на интервалите между отделните

инжекции. При липса на противопоказания, срокът за завършване на първичната имунизация с ваксината е до 12-ия месец след раждането. При деца, които по различни причини не са имунизирани в посочения срок, Infanrix се прилага за първична имунизация до навършване на 24 мес. След тази възраст имунизацията се извършва с дифтерия и тетанус ваксина. *Реимунизация с Infanrix*: провежда се не по-рано от 12 мес. след завършена първична имунизация с ЕД ваксина. Срокът за завършване на реимунизацията е до навършване на 4-годишна възраст. *Boostrix* се прилага в съответствие с имунизационния календар за реимунизация с комбинирана ваксина срещу дифтерия и тетанус за възрастни, при желание за реимунизация срещу коклюш. Препоръчва се еднократно инжектиране на ваксината в доза 0,5 ml дълбоко мускулно. Лица с незавършена или липсваща първична имунизация с дифтериен и тетаничен токсиди не трябва да бъдат ваксинирани с Boostrix. Ваксините трябва да се прилагат с повишено внимание при деца с тромбоцитопения или нарушения на кръвосъсирването (напр. риск от кървене). В такива случаи по изключение, ваксините може да се инжектират подкожно.

Взаимодействия: Ваксините не трябва да се смесват в една спринцовка с други лекарства. Infanrix може да се прилага едновременно с други ваксини (с изключение на ваксините срещу морбили), но на различни инжекционни места, с различна спринцовка и игла. Тя може да се прилага едновременно с имуноглобулини.

Нежелани реакции: При приложение на Boostrix сравнително често се наблюдава болка, зачервяване и подуване в мястото на инжектиране; главоболие, общо неразположение и отпадналост, световъртеж, повишение на т.т. >37,5 °C, гадене, повръщане. По-рядко се съобщава за късни НЛР (48 h след ваксинацията), като фебрилитет (>39 °C), изпотяване, хипертензия, артроза, миалгия, сърбеж, лимфаденопатия. В единични случаи са наблюдавани колапс и гърчове.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на ваксините или анамnestични данни за свръхчувствителност при предишно прилагане на ваксини, съдържащи дифтерийна, респ. тетанична или коклюшна съставка; неврологични заболявания (епилепсия, детска церебрална парализа, енцефалопатия с неизвестна етиология), появила се до 7 дни след предишна имунизация с ваксина, съдържаща коклюшна съставка. Прилагането на ваксините трябва да се отложи при пациенти с остри и тежки инфекциозни заболявания. *Ваксините Infanrix и Boostrix не трябва да се инжектират венозно или интрадермално.*

J07AL Пневмококови ваксини

PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE (ATC код: J07AL00)

●**Pneumo 23®** (не е в наличност) (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционен разтвор 0.5 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). Съдържа по 25 mcg пречистени полизахариди от *Streptococcus pneumoniae* (серотипове 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Показан е за профилактика на пневмококови инфекции, особено при деца над 2 г. и ПНВ; лица, живеещи в старчески домове; лица, подлежащи на чести хоспитализации (във връзка със ЗД, хроничен бронхит, дихателна недостатъчност, сърдечни заболявания, тютюн/алкохол зависими пациенти); имунокомпрометирани пациенти (с със спленектомия, нефротичен синдром); при цереброспинални заболявания. Рнеумо 23 се инжектира *мускулно или дълбоко подкожно*. Имунизацията включва ЕД от 0.5 ml. Реваксинация се извършва също с еднократно инжектиране на 0.5 ml Рнеумо 23.

●**Prevenar®** (не е в наличност) (Wyeth-Lederle Pharma GmbH) – инжекционна суспензия 0.5 ml (= 1 доза) в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 10 бр.). В 1 имунизационна доза (= 0.5 ml) се съдържат *полизахариди, изолирани* серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F на *Streptococcus pneumoniae*. Prevenar изгражда активен имунитет срещу инвазивни заболявания, причинявани от *Streptococcus pneumoniae*, серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. ЕД е 0.5 ml. Ваксината се инжектира мускулно в антеролатералната област на бедрото при кърмачета и в делтовидния мускул на ръката при малки деца. При бебета до 6 мес. се прилагат три ЕД с интервал между тях ≤ 1 мес. Първата доза се инжектира на възраст 2 мес. Препоръчва се четвърта доза през втората година. На деца от 7 до 11 мес. се прилагат две ЕД през интервал ≤ 1 мес. През втората година се препоръчва трета доза. На деца от 12 до 23 мес. се инжектират 2 дози през интервал ≤ 2 мес.

●**Prevenar 13®** (не е в наличност) (Wyeth-Lederle Vaccines S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml (= 1 доза) в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 10 бр.). Съдържа полизахариди, изолирани от 13 различни серотипа *Streptococcus pneumoniae*. Ваксината е показана за деца от 6 седмици до 17 г. за изграждане на активен имунитет срещу инвазивни заболявания, причинявани от *Streptococcus pneumoniae* (пневмония и otitis media acuta). При деца под 2 г. се инжектира мускулно в антеролатералната област на бедрото по специална схема, а на деца над 2 г. и при възрастни – в делтовидния мускул.

●**Synflorix®** (GSK Biologicals S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнени стъклена спринцовка със или без игли (оп. 1, 10 и 50 бр.). Представява полизахаридна конюгатна ваксина, изграждаща имунитет срещу *Streptococcus pneumoniae* – микроорганизъм, който може да причини пневмония, менингит, отит, сепсис. Показана е при деца възраст от 6 седмици до 5 г. Synflorix се инжектира мускулно в бедрото или мишницата. Обикновено се провежда курс от 4 инжекции – първите три през едномесечен интервал, а четвъртата се инжектира 6 мес. след третата. Съществуват профилактични схеми с две инжектирания.

Взаимодействия: Пневмококовата полизахаридна ваксина може да се прилага едновременно с други ваксини, в съответствие с имунизационния календар, като се използват различни инжекционни места.

Локални нежелани реакции: Хиперестезия, оток и, уплътнение в областта на инжектиране. **Системни нежелани реакции:** Фебрилитет (>38°C), раздразнителност, сънливост, смущения в съня; рядко – алергични прояви. Приложението на ваксината трябва да бъде отложено, ако децата имат остро, средно тежко или тежко фебрилно заболяване. Ваксинацията при високо-рискови групи (неоплазми, нефротичен синдром, дисфункция на слезката, HIV-инфекция, сърповидно-клетъчна анемия) трябва да се преценява за всеки конкретен случай. **Противопоказания:**

Свръхчувствителност към някои от съставките на продуктите; деца с тромбоцитопения или нарушения на кръвосъсирването, поради риск от кървене при мускулно инжектиране.

J07AM Тетанусни ваксини

TETANUS VACCINE ADSORBED (АТС код: J07AM01)

●**Tetatox**[®] („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционна суспензия в ампули по 40 IU/0.5 ml (= 1 доза) (оп. 50 бр.); инжекционна суспензия в многодозови флакони по 400 IU/5 ml (= 10 дози) и 800 IU/10 ml (= 20 дози). ●**Tetavax**[®] (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционна суспензия 40 IU/0.5 ml (= 1 доза) в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.); инжекционна суспензия 400 IU/5 ml/10 дози в стъклени флакони (оп. 10 бр.). Пречистеният тетанусен токсид (**ТТ**, **ТАП**) съдържа адсорбиран и пречистен тетаничен анатоксин 40 IU/0.5 ml.

Показания: Реимунизация или първична имунизация за възрастни и деца над 2 мес.; профилактика на тетанус при наранявания, изгаряне, измръзване, ухапвания.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Преди употреба тетаничния токсид трябва добре да се хомогенизира като се прилага по метода на „сухата игла“. За първична имунизация главно при неимунизирани възрастни са необходими три апликации на тетаничен токсид по 0,5 ml. Препаратът се инжектира мускулно в делтоидния мускул. Интервалът между първата и втората инжекция е от 30 до 40 дни, а между втората и трета – 12 мес. Следващите реимунизации се правят през 10 г.

При наранявания специфична профилактика на тетанус се провежда по следния начин:

- **На имунизирани лица.** Независимо от възрастта на пациента се прави реимунизация с 0,5 ml тетаничен токсид. Последният не се прилага само на лица, при които не е изминала 1 г. от последната имунизация против тетанус;
- **На неимунизирани лица.** Незабавно се инжектират 0,5 ml тетаничен токсид. След това се завършва имунизацията по описаната по-горе схема. Едновременно след инжектиране на тетаничен токсид се инжектират мускулно (или дълбоко подкожно) еднократно на деца и възрастни от 250 до 500 IU човешки противотетаничен имуноглобулин. При липса на противотетаничен имуноглобулин 30 min след инжектирането на тетаничния токсид се инжектират подкожно или мускулно 1500 IU противотетаничен серум (но след проба за чувствителност).

Взаимодействия: Имунизацията (реимунизацията) с тетаничен токсид е съвместима с полиомиелитната имунизация (реимунизация) и могат да се провеждат едновременно. При останалите имунизации и реимунизации се спазва 30-дневен интервал.

Нежелани реакции: Рядко – 6 до 24 h след приложението на препарата се появяват зачервяване и инфилтрат от 3 до 4 cm, които изчезват след 3 до 4 дни (локалното уплътнение се резорбира за около 1 месец). В единични случаи се наблюдава неразположение, отпадналост или повишение на т. т. до 38 °C, които отзвучават за 1 до 2 дни.

Противопоказания: Вирусен хепатит – до седмия месец), Базедова болест, остри и изострени хронични алергози. При екстрена профилактика на тетануса след нараняване противопоказанията се стесняват и не се спазват интервали от проведени други имунизации.

DIPHTHERIA AND TETANUS ADSORBED VACCINE (АТС код: J07AM51)

●**Diftet**[®] („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционна суспензия 0.5 ml в ампули, съдържащи 1 доза (оп. 50 бр.); инжекционна суспензия в многодозови флакони по 5 ml (= 10 дози) и 10 ml (= 20 дози). ●**Tetadif**[®] („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – инжекционна суспензия 0.5 ml в ампули, съдържащи 1 доза (оп. 50 бр.) и в многодозови флакони по 5 ml (= 10 дози) и 10 ml (= 20 дози). ●**ДТ** (тривиално наименование). В 0,5 ml ваксина има 30 IU дифтериен анатоксин и 40 IU тетаничен анатоксин. Помощни вещества: алуминиев хидроксид (1,25 mg) и тиомерзал (0,01 mg). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Да не се допуска замразяване. Отворената ампула трябва да се използва веднага.

Показания: Адсорбираната ваксина срещу дифтерия и тетанус е показана за ваксинация в следните възрастови групи: 6–7, 11–12, 16–17, 25 и 35 г. Може да се използва също за първична ваксинация и първа реваксинация (но в тези случаи се препоръчва ДТК ваксината).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. ДТ ваксината се инжектира дълбоко подкожно субкапуларно (при малки деца) или мускулно, в долния край на делтоидния мускул по метода на „сухата игла“. ЕД е 0,5 ml. Първична ваксинация се прави на деца над 2-месечна възраст с две инжектирания по 0,5 ml през интервал от 30–40 дни. По изключение този интервал може да се удължи до 60 дни. Реваксинация се прави на 2-годишна възраст (но не по-рано от 12 мес. след първичната имунизация) с ЕД 0,5 ml. Следващите реваксинации се правят с еднократно инжектиране на 0,5 ml ДТ ваксина в следните възрастови групи: 6–7, 11–12, 16–17, 25 и 35 г.

Взаимодействия: Може да се провежда едновременно ваксинация (реваксинация) с ДТ ваксина и полиомиелитна ваксина. Всички други ваксинации се провеждат 30 дни преди или след приложение на ДТ ваксината.

Нежелани реакции: Понякога 6–24 h след ваксинацията се наблюдават *локални НЛР* (зачервяване, болка и инфилтрат с размери 3–4 cm), които изчезват след няколко дни. Възможни са и *системни НЛР*, манифестиращи се с повишаване на т.т. до 38,5 °C в продължение на не повече от 48 h; оток, конвулсии, сънливост, колапс, артралгия.

Противопоказания: Деца над 7 г., пациенти с неоплазми или имунен дефицит, остри респираторни инфекции, енцефалопатия, повишена чувствителност към някоя от съставките на ваксината; деца, болни от спазмофилия или с хипотрофия II или III степен. ДТ ваксината не трябва да се прилага за лечение на дифтерия или тетанус.

J07AN BCG ваксина

MYCOBACTERIUM BOVIS BCG VACCINE (АТС код: J07AN01)

●**BCG vaccine®**, freeze dried 0,05 mg/dose („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – многодозови ампули, съдържащи 10 имунизиращи ЕД лиофилизиран прах плюс разтворител в ампули по 1 ml (оп. по 20 бр.). ●**BCG vaccine®**, freeze dried („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – многодозови ампули, съдържащи 20 имунизиращи ЕД лиофилизиран прах плюс разтворител в ампули по 2 ml. След ресуспендиране ваксинацията ЕД е 0,1 ml от разтворената ваксина. Тя съдържа живи бактерии на Calmette и Guérin (*Mycobacterium bovis* BCG) в количество 0,05 mg, еквивалентно на 1,5 до 6 h x 10⁵ жизнеспособни единици. Ваксината е стабилизирана с натриев глутамат, без консервант. Тя се съхранява в хладилник при температура 6 °C, защитена от светлина.

Показания: За имунизация на новородени от 2-ия до 7-ия ден след раждането, най-късно до края на 2-я месец; деца на възраст от 7 до 10 мес. без белег от BCG и отрицателно Манту (*туберкулин-отрицателен тест* – вж. гл. 23.5.5); реимунизация на ученици от I, V и X клас (респ. деца на 6–7, 10–11 и 16–17 г.) след отрицателна проба Манту.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Ампулата с ваксината се отваря внимателно и се разтваря *ex tempore* с 2 ml стерилен физиологичен разтвор. След 2 до 3 min се получава равномерна безцветна суспензия. След това BCG ваксината се инжектира *еднократно вътрекожно в доза 0,1 ml в областта на рамото* със специални игли и спринцовки. Неизползваната част от ваксината се унищожава!

Взаимодействия: BCG ваксината се прилага едновременно с ваксината против хепатит В. С останалите ваксини се спазва интервал от 30 дни (60 дни с полиомиелитната жива ваксина). Пробата Манту (PPD туберкулинов интрадермален тест) може да се направи 4 до 6 седмици след имунизацията с живи ваксини.

Нежелани реакции: Около 2 до 3 седмици след имунизацията се развива ваксинална реакция под форма на малко черно възелче или язвичка, заздравяващи след няколко мес. Наличието на малък цикатрикс на мястото на инжектиране на BCG ваксината е показател за ефективна имунизация. Рядко са възможни усложнения, като студени абсцеси, язви, регионални лимфаденити, килоидни изменения, хематурия, анафилактичен шок (при деца) и др. **Противопоказания:** Новородени с упорито повръщане, повишена т.т., пиодермия, флегмони, отити, грип, остри белодробни заболявания, родова травма, Rh-несъвместимост. При новородени недоносени времето за имунизация се определя от микропедиатри. Реимунизация е *противопоказана* при усложнения след имунизация с BCG ваксина, кожни заболявания, остри инфекции, остри алергози, чернодробни и ендокринни заболявания, заболявания на ЦНС; при положителна проба Манту (туберкулин-позитивни индивиди), имунокомпрометирани пациенти, болни от СПИН, изгаряне. Боните от СПИН подлежат на стриктна противотуберкулозна профилактика срещу инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*, провеждана с противотуберкулозни лекарства.

J07AP Тифни ваксини

TYPHOID POLYSACCHARIDE VACCINE (АТС код: J07AP03)

●**Typherix®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – инжекционен разтвор 0.5 ml (= 1 доза) в предварително напълнени спринцовки с 2 отделни стерилни игли (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Typhim Vi®** (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционен разтвор 0.5 ml (= 1 доза) в предварително напълнени спринцовки (оп. 1 бр.). Typherix (Vi Polysaccharide of Salmonella typhi) представлява прозрачен изотоничен безцветен разтвор, който в 0,5 ml съдържа 25 mcg Vi полизахарид на *Salmonella typhi*. Ваксината се съхранява на тъмно място при температура от 2 до 8 °C. Тя не трябва да замръзва. ▲ Typherix осигурява изработването на активен имунитет срещу коремен тиф. Имунизационният ефект на Typherix е 3 г.

Показания: Активна имунизация срещу коремен тиф при възрастни и деца над 2 г.

Приложение: Една доза Typherix (= 0,5 ml) се инжектира мускулно при възрастни и деца над 2 г. не по-малко от 2 седмици преди излагане на риск от заразяване с коремен тиф. Лица, изложени на постоянен риск от заразяване с коремен тиф, трябва да се ваксинират с 0,5 ml Typherix на всеки 3 г.

Бременност и лактация: Typherix може да се използва по време на бременност и лактация при наличие на висок риск от инфекция.

Нежелани реакции: Болка, зачервяване и подуване в областта на инжектиране; фебрилитет, цефалгия, общо неразположение, сърбеж, гадене; много рядко – алергични реакции (уртикария, анафилактични реакции, анафилаксия).

Противопоказания: Свръхчувствителност към ваксините или някоя от техните съставки; анамнестични данни за прояви на алергични реакции след предишното им приложение.

J07AX Други бактериални ваксини

BRONHO-VAXOM (АТС код: J07AX00)

●**Broncho-Vaxom Adults®** (OM Portuguesea) – капсули за възрастни 7 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Broncho-Vaxom Children®** (OM Pharma S.A.) – капсули 3.5 mg и гранули 3.5 mg за деца в сашета (оп. по 10 и 30 бр.). Всяка капсула Broncho-Vaxom за възрастни съдържа 7 mg лиофилизиран *бактериален лизат* от *H. influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и *Neisseria*

catarrhalis. Сашетата Broncho-Vaxom за деца от 6 мес. до 12 г. имат същия състав, но количеството на бактериалния лизат е 3,5 mg. ▲ Broncho-Vaxom повишава броя на циркулиращите Т-лимфоцити и на IgA в слюнката. Той засилва неспецифичния отговор към поликлонални митогени.

Показания: За имунопрофилактика на често повтарящи се респираторни инфекции, вкл. инфекциозни обостряния на хронични бронхити; за подпомагане лечението на остри респираторни инфекции.

Приложение: Профилактично Broncho-Vaxom се назначава на гладно в ДД 1 капсула в продължение на 10 дни три последователни мес. При остри респираторни инфекции препаратът се приема по 1 капсула на ден до изчезване на клиничните симптоми (но не по-кратко от 10 дни). В случаите, при които е необходима антибактериална терапия, лечението с Broncho-Vaxom започва едновременно с прилагане и на подходящи АБС.

Нежелани реакции (с честота от 3% до 4%): СЧ нарушения (коремни болки, диария), кожни реакции обриви и сърбеж, дихателни смущения (кашлица, задух), фебрилитет, отпадналост. Приемането на Broncho-Vaxom трябва да се прекрати при персистиращи НЛР (СЧ, кожни реакции, респираторни). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Broncho-Vaxom; деца на възраст под 6 мес. (поради незрялост на имунната система).

DENTAVAX® (J07AX00) („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – таблетки 36 mg, съдържащи 36 mg лиофилизат от убити бактериални тела на *L. acidophilus*, *Str. pyogenes*, *St. aureus*, *Kl. pneumoniae* и *C. albicans* (оп. 40 бр.). Ваксината е показана при хронични гингивити и пародонтити, след екстракция на зъби, разраняване от зъбни протези, възпалителни процеси в лицево-челюстната област, преди и след тонзилектомия. Таблетките Dentavax се смучат до тяхното разпадане в устната кухина. При остри възпалителни процеси се предписват 4–6 таблетки на ден, а при хронични – 3 до 4 таблетки. В продължение на 1 h след това пациентът не трябва да приема течности или храна. Курсът на лечение продължава 15–20 дни.

IRS-19® (вж. гл. L03AX00)

RESPIVAX (вж. гл. L03AX)

URO-VAXOM® (J07AX00) (OM Portuguesa) – капсули 6 mg, съдържащи лиофилизирани лизати от 18 щам на *E. coli* (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ▲ Стимулира имунитета по неспецифичен механизъм. Той повишава резистентността на организма към инфекции на уринарния тракт. Намалнява продължителността и честотата на лечението с антибиотици и уроантисептици. Urovaxom активира перитонеалните макрофаги на фагоцитозата чрез стимулация на секреторните имуноглобулини, особено IgA. Стимулира Т-лимфоцити и индуцира ендогенния интерферон.

Показания: Повтарящи се уроинфекции (цистит, пиелонефрит, уретрит, асимптоматична бактериурия; инфекции, свързани с катетризация на пикочния мехур и уретрата) като адювантно лечение към стандартната противомикробна терапия.

Приложение: По време на острата фаза на повтарящи се уроинфекции Urovaxom се назначава по 1 капсула на ден като адювант към антибиотикотерапия. Ваксината се приема не по-малко от 10 последователни дни (до отзвучаване на клиничната симптоматика). При упорити и повтарящи се хронични уроинфекции препаратът се приема по 1 капсула дневно в продължение на 90 дни.

Нежелани реакции: Възможни са алергични прояви. **Противопоказания:** Първите 3 гестационни месеца.

J07B Вирусни ваксини

J07BA Енцефалитни ваксини

ENCEPHALITIS VACCINE, TICK-BORNE, INACTIVATED (АТС код: J07BA01)

● **FSME-IMMUN®** (Бакстер България ЕООД) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнени спринцовки (по 1, 10 и 20 бр.). Цяла вирус-инактивирана ваксина срещу кърлежов енцефалит (TBE), щам Neudörf 2.4 mcg.

● **FSME-IMMUN JUNIOR®** (Бакстер България ЕООД) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнени спринцовки (по 1, 10 и 20 бр.). Цяла вирус-инактивирана ваксина срещу кърлежов енцефалит, щам Neudörf 1.2 mcg.

Показания: За активна (профилактична) имунизация срещу кърлежов енцефалит.

Приложение за деца на 16 г. и възрастни (FSME-IMMUN®): Основната доза за ваксиниране включва 3 дози по 0.5 ml мускулно в горната част на ръката (делтовидния мускул). Първата и втората доза се прилагат в интервал от 1 до 3 мес. В случай на необходимост от предизвикване на бърз имунен отговор втората доза може да приложи 14 дни след първата. Третата доза се прилага между 5-ия и 12-ия месец след втората, след което имунната защита продължава поне 3 г.

Приложение за деца от 1 до 15 г. (FSME-IMMUN JUNIOR®): Основната доза за ваксиниране включва 3 дози по 0.25 ml мускулно в горната част на ръката (делтовидния мускул). Първата и втората доза се прилагат в интервал от 1 до 3 мес. В случай на необходимост от предизвикване на бърз имунен отговор втората доза може да приложи 14 дни след първата. Третата доза се прилага между 5-ия и 12-ия мес. след втората, след което имунната защита продължава ≥ 3 г.

J07BB Противогрипни ваксини

(1) **Ваксини срещу грипен вирус А (H5N1), причиняващ птичи грип**

☞ Тези противогрипни ваксини съдържат повърхностни антигени – хемаглутинин и невраминидаза, от няколко щама грипни вируси. Произвеждат се върху кокоши ембриони и отговарят на препоръките на СЗО за северното полукукло и решението на ЕМА за съответния грипен сезон. Осигуряват пасивен (индивидуален и колективен) хуморален и тъканен имунитет. Хуморалният имунитет се формира 10 до 15 дни след ваксинацията и трае около 12 мес. Защитни тела се установяват при 70 до 95% от имунизираниите. Клинична ефективност е доказана при около 80–85% от случаите. Най-често противогрипните ваксини имат **PRC C** и **LRC L1**.

☞ При нашия климатичен пояс ваксинирането трябва да се извършва през м. Септември или Октомври. Контигентът, подлежащ на ваксиниране, включва ПНВ; възрастни и деца, страдащи от хронични заболявания на дихателната и CCC, ЗД, хронични бъбречни заболявания, имunosупресирани болни (вкл. болни от СПИН); лица, живеещи или работещи в домове за стари хора, за деца и др.; медицински персонал и контактни с високорискови пациенти (вкл. водачи на обществени МПС, сервитьори, контролори и др.), социални работници. Ваксините се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзват. Те се инжектират дълбоко подкожно (а при деца и мускулно).

FLUARIX® (АТС код: J07BB02) (ГлаксoСмитКлайн ЕООД) – суспензия 0.5 ml за инжектиране в предварително напълнена спринцовка от неутрално стъкло тип I (оп. по 1, 10 и 20 бр. със или без игли).

Показания: Профилатика на грип, особено при лица, които са с повишен риск от свързаните с грипа усложнения (вж. показанията на *Influvac* и *Vaxigrip* по-долу). Продължителността на постваксиналния имунитет е 6–12 мес. По правило ваксината следва да бъде поставяна 1 път годишно преди началото на грипния сезон (напр. през Септември или Октомври).

Приложение. Имунизацията с Fluarix трябва да се извърши чрез мускулно или дълбоко подкожно инжектиране. На възрастни и деца над 36 месеца ваксината се инжектира еднократно в доза 0,5 ml. При деца от 6 до 35 мес. клиничните данни от приложения на Fluarix са ограничени. Най-често е използвана дози 0,25 ml; за деца, които не са били ваксинирани преди това, трябва да бъде поставена втора доза след интервал, не по-кратък от 4 седмици.

Въздействия. Fluarix може да се прилага едновременно с други ваксини, ако имунизацията бъде извършена на различни крайници. Трябва да се отчита възможността от засилване на НЛР. Имуният отговор към Fluarix може да бъде отслабен от имunosупресори.

Локални нежелани реакции: Зачервяване, подуване, болка, кръвонасядане, уплътнение в мястото на инжектиране. **Системни нежелани реакции:** Висока температура, неразположение, втрисане, умора, главоболие, потене, миалгия, артралгия; рядко – невралгия, парестезии, конвулсии, преходна тромбоцитопения; много рядко – васкулит с преходно засягане на бъбреците, енцефаломиелит, неврит и синдром на Guillain Barre. Като консервант Fluarix съдържа thiomersal (органично живачно съединение) и затова е възможна появата на алергични реакции. След прилагането на Fluarix са наблюдавани фалшиво положителни резултати при серологични тестове, използващи метода ELISA за откриване на антитела срещу HIV 1, хепатит С и особено HTLV 1. Техниката Western Blot опровергава тези резултати. Временните фалшиво положителни реакции могат да се дължат на IgM отговора, индуциран от ваксината. **Противопоказания:** Алергия към яйца и яйчни продукти; свръхчувствителност към някоя от съставките на ваксината; анамнестични данни за повишена чувствителност при преходна ваксинация с грипна ваксина; остри инфекциозни заболявания (ваксинацията се отлага до пълно оздравяване); хронични заболявания в стадий на изостряне. Fluarix не трябва да се инжектира интраваскуларно. Тъй като няма проучвания за съвместимост, Fluarix не трябва да се смесва *in vitro* с други лекарствени продукти.

INFLEXAL V® (АТС код: J07BB01) (Berna Biotech Italia S.r.l) – суспензия 0.5 ml в предварително напълнени стъклена спринцовка (оп. по 1 и 10 бр. с по една стерилна игла за инжектиране). Inflexal® V е инактивирана грипна ваксина, съдържаща високо пречистени антигени от щамове А и В на грипния вирус, инокуирани в кокоши ембриони. Нейната антигенна формула се актуализира ежегодно в съответствие с препоръките на СЗО за предстоящия сезон в Северното полукукло и решенията на Европейския съюз. Има годност 12 мес. Inflexal V осигурява пасивен (индивидуален и колективен) хуморален и тъканен имунитет. Хуморалният имунитет се формира от 10 до 15 дни след ваксинацията и продължава около 12 мес.

Показания: ПНВ; възрастни и деца, страдащи от хронични заболявания на дихателната и CCC, ЗД, хронични бъбречни заболявания, имunosупресирани болни (вкл. болни от СПИН); лица, живеещи или работещи в домове за стари хора, за деца и др.; медицински персонал и контактни с високорискови пациенти (вкл. водачи на обществени МПС, контролори и др.). При бременни с висок риск от грипни усложнения се препоръчва имунизация с Inflexal V. Ваксината може да бъде използвана и по време на кърмене.

Приложение. Ваксинацията се извършва през есента преди началото на очакваната грипна епидемия. При деца над 36 мес. и възрастни се инжектират еднократно мускулно или дълбоко подкожно 0,5 ml Inflexal V. При деца от 6 до 35 мес. клиничните данни са ограничени. Реимунизация се препоръчва след 1 г. Ваксината Inflexal V не трябва при никакви обстоятелства да бъде инжектирана вътресъдово!

Въздействия: Ваксината Inflexal V може да бъде прилагана едновременно с други ваксини, но при използване на различни крайници. В този случай обаче може да се засилят НЛР.

Нежелани реакции: В първите 1–2 дни може да се наблюдават зачервяване, подуване, болка, екхимоза и уплътняване в областта на инжектиране на ваксината, също – фебрилитет, общо неразположение, втрисане, потене, главоболие, миалгия, артралгия. Много рядко са генерализираните кожни НЛР – уртикария, сърбеж, а също – парестезии, невралгия, конвулсии, преходна тромбоцитопения. В единични случаи са наблюдавани тежки НЛР: анафилактичен шок (затова е необходимо имунизираниите да бъдат наблюдавани в първите 30 min и лекарят да има готовност за овладяване на шока), васкулит с временна БН, неврологични нарушения (неврит, енцефаломиелит, синдром на Гиле-

Баре). **Противопоказания:** Деца под 6 мес.; вътресъдово инжектиране; чувствителност към яйчен белтък, polymyxin B или неомизин, съдържащи се в Inflflexal V.

INFLUVAC® (АТС код: J07BB02) (BGP Products Ltd.) – суспензия 0.5 ml (= 1 ЕД) в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). Influvac е вирусозна ваксина срещу грип, съдържаща инактивирани повърхностни грипни антигени (хемоглутинин и невраминидаза). Съхранява се на тъмно в хладилник при температура 2–8 °C, като не трябва да замръзва. Influvac представлява инактивирана грипна ваксина от III поколение, която в 0.5 ml съдържа повърхностни антигени – хемоглутинин и невраминидаза (хемоглутини – по 15 mcg от 3 вирусни щамове на двата типа А и В грипни вируси). Ваксината се култивира върху *кокоши ембриони*. Антигенната формула на Influvac се актуализира ежегодно в съответствие с препоръките на СЗО за северното полукуло и решенията на ЕС за сезона. След инжектиране на ваксината се образуват антитела спрямо включените в нейния състав грипни вируси. Защитен ефект може да се очаква 2–3 седмици след ваксинацията. Продължителността на поствакциналния имунитет е 6–12 мес. По правило ваксината следва да бъде инжектирана 1 път годишно преди началото на грипния сезон (например м. Септември или Октомври). Като ваксина от III поколение грипни ваксини – субединични (съдържащи само повърхностни антигени) Influvac има намален белтъчен товар, а с това и – много нисък риск от развитие НЛР.

Показания: За профилактика на грип при деца и възрастни. Ваксиниране се препоръчва при пациенти с хронични белодробни заболявания (хроничен бронхит, емфизем, астма, бронхиектазии, муковисцидоза, белодробна туберкулоза); хронични заболявания на ССС (СН, сърдечни пороци, ИБС, напреднала форма на АХ); хронични бъбречни заболявания; метаболитни заболявания, ЗД; хронични анемии в тежка форма; хронични стафилококови инфекции; намален имунитет, вкл. СПИН-инфекция и малигнни хематологични заболявания; болни, лекувани с имunosупресори, цитотоксични средства, лъчелечение, високи дози ГКС; деца и юноши, приемали продължително време лекарства, съдържащи ацетилсалицилова киселина. На ваксинация подлежат също лица, живеещи в "затворени" колективи (домове за деца и юноши или за стари хора), ПНВ, не принадлежащи към никоя от изброените категории. Не се препоръчва прилагането на Influvac по време на бременност, но тя може да се използва по време на кърмене.

Приложение: Influvac представлява бистра безцветна суспензия за *i.m.* или *дълбоко s.c.* инжектиране. Преди употреба ваксината се темперира до стайна температура. При възрастни и деца над 36 мес. ЕД е 0.5 ml. За деца от 6–35 мес. имунизационната доза е 0.25 ml. Деца, които не са боледували от грип или не са били имунизирани, подлежат на повторна имунизация най-малко след 4 седмици. Ваксината може да съдържа неустановими остатъчни количества гентамицин, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при лица с доказана свръхчувствителност към аминоксиди.

Взаимодействия: Едновременно прилагане на Influvac с други ваксини може да увеличи риска от НЛР. За да се избегне това, трябва след предходната имунизация да се изчака 3 седмици (изключение се прави само, ако е започнал грипен сезон).

Нежелани реакции: Зачервяване, оток и болезненост в областта на инжектиране; фебрилитет, отпадналост, главоболие, втрисане, изпотяване, артралгия, миалгия. НЛР имат преходен характер и отзвучават в първите 24–48 h без лечение. В отделни случаи са наблюдавани алергични НЛР от бърз тип (уртикария, едем на Квинке, анафилактичен шок), изискващи инжектиране на адреналин. Много рядко се съобщава за невралгия, парестезии, конвулсии, преходна тромбоцитопения, васкулити с преходно бъбречно засягане, енцефаломиелит, неврит, синдром на Guillain Barre.

Противопоказания: Алергия към яйца и яйчни продукти; свръхчувствителност към тиомерзал или някоя от съставките на ваксината; анамnestични данни за повишена чувствителност при предходна ваксинация с грипна ваксина; остри инфекциозни заболявания (ваксинацията се отлага до пълно оздравяване); хронични заболявания в стадий на изостряне.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 MedImmune® (АТС код: J07BB03) (MedImmune LLC) – суспензия под форма на назален спрей 0.2 ml (оп. 10 бр. с апликатор за нос). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Представлява жива атенюирана назална пандемична ваксина срещу грип N5N1 (птичи грип).

Показания: Профилактика на грип при деца от 12 мес. до 18 г. при официално обявена пандемия.

Приложение: По 0.1 ml *per nasi* във всяка ноздра в ден 1^{ви} ден 28^{ми}.

Нежелани реакции: Кожен обрив, фебрилитет, миалгия, отслабване на апетита, главоболие, епистаксис. **Противопоказания:** Анамнеза за животозастрашаващи анафилактични в миналото реакции; свръхчувствителност към продукта, към гентамицин или яйчев белтък; кърмене.

PREPANDRIX® (АТС код: J07BB02) (GSK Biologicals s.a.) – суспензия А (H5N1) 2.5 ml във флакони (оп. 50 бр.) и емулсия (адювант) 2.5 ml във флакони (оп. 2 x 25 бр.). Представлява ваксина срещу предпандемичен грип А (H5N1).

VACCIFLU® (АТС код: J07BB02) (Berna Biotech Italia S.r.l.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). Vacciflu е противогрипна ваксина, отговаряща на препоръките на СЗО за северното полукуло и решенията на ЕС за съответната година. Съдържа повърхностни антигени (хемоглутинин и невраминидаза) на грипни щамове от Калифорния, Нова Каледония и Шанхай. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8°C на защитено от светлина място. Не трябва да замръзва. Показана е за профилактика на грип, особено при повишен риск (вж. Vaxigrip по-долу). На възрастни и деца над 36 мес. се инжектира *еднократно мускулно или дълбоко подкожно* в доза 0.5 ml. Клиничните данни за деца от 6 до 35 мес. са ограничени. Препоръчва се Vacciflu да се инжектира двукратно през интервал от 4 седмици в доза 0.25 ml. За взаимодействия, НЛР и противопоказания – вж. Vaxigrip.

VAXIGRIP (ATC код: J07BB01)

● **Vaxigrip®** за възрастни (Sanofi Pasteur S.A.) – суспензия 0.5 ml в ампули (оп. 20 бр.) и предварително напълнени спринцовки (оп. 1 бр.). ● **Vaxigrip pediatric use®** (Sanofi Pasteur S.A.) – суспензия 0.25 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 1 бр.). Vaxigrip е култивирана върху *кокоши ембриони*. Фрагментирана е с октоксинол-9 и е инактивирана с формалдехид. *Съхранява се на тъмно при температура 2–8 °C (не трябва да замръзва)*. Има годност 12 мес. Vaxigrip е *тривалентна сплит-вакцина*, състояща се от инактивирани частици от грипни вируси, свободни от реактогенни липиди. Антигенната формула на Vaxigrip се актуализира всяка година в съответствие с препоръките на СЗО за предстоящия сезон в Северното полукуло и решенията на ЕС. Ваксината съдържа 15 mcg хемаглутининови/0.5 ml. Vaxigrip осигурява пасивен (индивидуален и колективен) хуморален и тъканен имунитет. Хуморалният имунитет се формира 10–15 дни след ваксинацията и продължава около 12 мес. Защитни тела се установяват при 70–95% от имунизираниите. Клинична ефективност е доказана в 89%.

Показания: ПНВ; възрастни и деца, страдащи от хронични заболявания на дихателната и CCC, ЗД, хронични бъбречни заболявания, имunosупресирани болни (вкл. болни от СПИН); лица, живеещи или работещи в домове за стари хора, за деца и др.; медицински персонал и контактни с високорискови пациенти (вкл. водачи на обществени МПС, контролори.).

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Ваксинацията се извършва есента преди началото на епидемичния период. Преди употреба ваксината трябва да се разклати, да се освободи иглата от предпазителя и с натискане на буталото нагоре да се изгони въздухът от спринцовката. При деца над 36 мес. и възрастни се инжектират еднократно мускулно или дълбоко подкожно 0.5 ml Vaxigrip. При деца от 6 мес. до 4 г. имунизацията се провежда с двукратно инжектиране на по 0.25 ml ваксина през интервал от 30 дни. Реимунизация се препоръчва след 1 г. Vaxigrip може да се прилага едновременно с други ваксини, но те трябва да се инжектират на различни места на тялото.

Взаимодействия: Vaxigrip може да се прилага едновременно с други ваксини, но те трябва да се инжектират на различни места на тялото. Препаратът може да се инжектира най-малко три дни след имунизирание с ваксина, съдържаща коклюшен компонент. При пациенти, приемащи имunosупресори, Vaxigrip се инжектира 6–8 седмици след приключване на терапията.

Нежелани реакции: Зачервяване, оток и болка в областта на инжектиране, които след втория ден отзвучават спонтанно; повишение на т.т., отпадналост и главоболие, развиващи се от 6–12 h след ваксинирането и продължаващи 1–2 дни; алергични реакции от бърз тип, като уртикария, оток на Квинке, анафилактичен шок (необходима е готовност за инжектиране на адреналин); много рядко – неврологични НЛР. **Противопоказания:** Деца под 6 мес.; венозна апликация на ваксината; лица с повишена чувствителност към неомицин (който се съдържа във ваксината) или други аминокликозиди.

2. Ваксини срещу грипен вирус А (H1N1), причиняващ свински грип

☞ Ваксините се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзват. Те се инжектират в *делтовидния мускул или предно-страничната част на бедрото*. На възрастни и ПНВ се прилага ЕД от 0.5 ml на избрана дата. Втора доза от ваксината трябва да се инжектира след интервал не по-кратък от 21 дни. *Одобрението на ваксините* се основава на информация за качеството, безопасността и имуногенността, обобщаващо данни от клинични проучвания върху повече от 6000 души, както и на информация за промяната на щама от H5N1 (по известен като «птичи грип») в H1N1 (по известен като «свински грип»).

CELVAPAN® (Baxter AG). Една опаковка съдържа 20 многодозови флакона от 5 ml инжекционна суспензия за 10 ЕД (ЕД).

FLUENZ TETRA® (AstraZeneca) – назален спрей във флакон (оп. 1 бр.).

Показания: Жива атенюирана *назална квадριвалентна грипна ваксина за деца* за деца от 2 до 18 г. Съдържа два грипни щама от група А (H1N1 и N3N2) и два от група В.

Приложение: Препоръчаната доза е 0,1 ml (= 1 впръскване) във всяка ноздра. На деца, които не са били ваксинирани срещу сезонен грип, след четири седмици се препоръчва втора доза.

Нежелани реакции с честота > 10: Безапетитие, главоболие, запушен нос, хрема, неразположение.

FOCETRIA® (Novartis Vaccine and Diagnosis S.r.l.) – инжекционна суспензия в предварително напълнени спринцовки, съдържащи една доза за инжектиране от 0.5 ml и флакони от 5 ml, съдържащи по 10 ЕД.

PANDEMRIX® (GSK). В една опаковка има 50 флакона с по 2,5 ml *суспензия* и 50 флакона с по 2,5 ml *емулсия*. Полученият обем след смесване на суспензията от 1 флакон с емулсията, също от 1 флакон, е 5 ml и отговаря на 10 ЕД.

J07BC Хепатитни ваксини

HEPATITIS A VACCINE, INACTIVATED (ATC код: J07BC02)

● **Avaxim® 160 U** (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка, съдържаща 1 доза от 160 антигенни единици инактивиран хепатит А вирус, щам GMB (оп. 1 бр.). Тази ваксина е показана за активна имунизация срещу хепатит А инфекция на деца, навършили 16 г. и на възрастни. ● **Avaxim® 80 U Pediatric®** (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка,

съдържаща 1 доза от 80 антигенни единици *инактивиран хепатит А вирус*, щам GMB (оп. 1 бр.). Тази ваксина е показана за активна имунизация срещу хепатит А инфекция на деца от 12 мес. до 15 г. ●**Havrix 720 Junior™** (GSK Biologicals) – лиофилизирана ваксина под форма на прах във флакони, съдържащи 1 доза, плюс 0.5 ml разтворител. Разтворителят е стерилен физиологичен разтвор в еднодозов стъклен флакон или еднодозова предварително напълнена спринцовка с 2 стерилни игли (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). ●**Havrix 1440 Adults™** (GSK Biologicals) – лиофилизирана ваксина под форма на прах във флакони, съдържащи 1 доза плюс 1 ml разтворител. Разтворителят е стерилен физиологичен разтвор в еднодозов стъклен флакон или еднодозова предварително напълнена спринцовка с 2 стерилни игли (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват при температура от 2 до 8 °C. Те не трябва да замръзват. ▲ Инактивираната хепатит А ваксина позволява да се формира активен имунитет срещу хепатит А вирусни инфекции в 99% от случаите. Протективният ефект се проявява 15 дни след нейното приложение и продължава около 15 г.

Показания: За имунизирание на лица, изложени на висок риск от заразяване с хепатит А вирус – лица, посещаващи развиващи се страни; сексуални и битови контакти с лица, инфектирани с хепатит А вирус; пациенти с хронични чернодробни заболявания; злоупотреба с лекарства; хомосексуалисти; персонал в инфекциозни отделения и психиатрии или затвори; социални работници и др.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Ваксината се инжектира *мускулно в делтовидния мускул*. След инжектиране пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на 30 min. На *възрастни* препаратът *Havrix* се прилага еднократно в доза 1 ml (= 1440 единици) от 15 до 30 дни преди пътуване в рисков регион. Препоръчва се втора подсилваща доза от 1 ml след интервал от 6 до 12 мес.

Приложение: На *деца от 2 до 18 г.* *Havrix* се назначава в доза 0.5 ml (= 720 единици) от 15 до 30 дни преди пътуване в рисков регион. Препоръчва се втора подсилваща доза от 0.5 ml след интервал от 6 до 12 мес. На *деца от 2 до 17 г.*

Взаимодействия: Няма клинични съобщения за повлияване на имунния отговор при едновременно приложение на хепатит А и хепатит В ваксината (Engerix-B).

Локални НЛР: Оток, зачервяване и болка в мястото на инжектиране. При пациенти с тромбоцитопения са наблюдавани хематоми. **Системни НЛР:** Главоболие, отпадалост, фебрилитет (рядко), преходни промени в чернодробните тестове. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към компонентите на ваксината. Ваксинацията трябва да бъде отложена при хиперпирексия, остро или хронично заболяване.

HEPATITIS A AND B VACCINE (ATC код: J07BC20)

●**Twinrix Adult™** (GSK) – суспензия 1 ml за инжектиране в стъклен флакон или в предварително напълнена спринцовка. ●**Twinrix Paediatric™** (GSK) – суспензия 0.5 ml за инжектиране в стъклен флакон или в предварително напълнена спринцовка. Препаратите се съхраняват в *хладилник* при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзват. Ако ваксината замръзне, тя е негодна за употреба и трябва да се изхвърли.

Произход: Комбинирана ваксина, получена чрез събиране на крайните, неразляти продукти от пречистен, инактивиран хепатит А (НА) вирус и пречистен хепатит В повърхностен антиген (HBsAg), адсорбирани поотделно върху алуминиев хидроксид и алуминиев фосфат. Хепатит А вирусът е размножен върху човешки диплоидни клетки MRC5. Повърхностният антиген (HBsAg) е произведен от култура дрождени клетки, в подходяща среда, чрез генно инженерство.

Показания: За активна имунизация срещу вирусен хепатит А и В на неимунизирани лица, изложени на риск от хепатит А и хепатит В инфекции.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Препоръчителната доза *Twinrix Adult* за *възрастни и юноши над 16 г.* е 1 ml. Инжектира се *мускулно* в делтовидния мускул. Стандартният *първоначален курс* на ваксинация се състои от три дози. Първата се прилага на избрана дата, втората – 1 мес. по-късно и третата – 6 мес. след първата доза. Веднъж започнат, първоначалният курс на ваксинация трябва да бъде завършен със същата ваксина. *Подсилваща ваксинация* с комбинираната ваксина може да се препоръча 5 г. след началото на първичния курс. Ако като бустер се използват моновалентните ваксини, те могат да се приложат 5 г. след началото на първичния курс за хепатит В и 10 г. след началото на първичния курс за хепатит А. (2) *Twinrix Paediatric* се прилага при неимунизирани *бебета и деца до 15 г.* включително, които са изложени на риск от хепатит А и хепатит В инфекции. При по-големи деца ваксината се инжектира *мускулно*, за предпочитане в делтовидния мускул, а при бебета – антеролатералната област на бедрото. Стандартният *първоначален курс* и подсилващата ваксинация се провеждат както при възрастни, но с *Twinrix Paediatric* (ЕД е 0.5 ml).

Взаимодействия: Не трябва да се смесва с други ваксини в една и съща спринцовка.

Нежелани реакции: Временна болка, зачервяване и подуване в мястото на инжектиране. Системните НЛР се изразяват в повишена т. т., грипоподобни симптоми, главоболие, неразположение, умора, гадене и повръщане. Рядко се наблюдават: парестезия, намален апетит, диария, абдоминална болка, обрив, сърбеж, уртикария, васкулити, синкоп. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към компонентите на ваксината; лица, показали признаци на свръхчувствителност след предишно приложение на *Twinrix* или на моновалентна хепатит А, респ. хепатит В ваксина; фебрилни заболявания. При никакви обстоятелства ваксината не трябва да се инжектира интраартериално или венозно.

HEPATITIS B VACCINE (ATC код: J07BC01)

●**Engerix B™** (GSK Biologicals s.a.) – инжекционна суспензия 10 mcg/0.5 ml (= 1 доза) във стъклен флакон (оп. по 1 или 100 бр.); инжекционна суспензия 20 mcg/1 ml (= 1 доза за лица ≥ 16 г.) в стъклен флакон (оп. 1 бр.) и в предварително

напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват на тъмно в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да се допуска замразяване на ваксината!

Показания: За активна имунизация срещу вирусен хепатит В във всяка възраст. На имунизация подлежат всички новородени още в първите 24 h след раждането. Ваксината специално се препоръчва на лица (болничен персонал в инфекциозни отделения и др.), които са изложени на повишен риск от заразяване с вируса на хепатит В.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение. Ваксината срещу вирусен хепатит В при възрастни се инжектира дълбоко мускулно в делтоидния мускул, а при новородени и малки деца – в антеролатералната част на бедрото. По изключение тя може да се приложи дълбоко подкожно. ЕД за възрастни и деца над 10 г. е 1 ml, а за новородени и деца под 10 г. – 0,5 ml. Имунизационният курс включва 3 инжекции. Интервалът между I и II доза е 1 мес. Третата доза се прилага 6 мес. след първата. Реимунизацията се осъществява с еднократна доза не по-рано от 6 г. след имунизацията.

Взаимодействия: Ваксината може да се прилага едновременно с ваксините, включени в имунизационния календар.

Нежелани реакции. Рекombинантната ДНК технология и фините процедури по пречистване на r-DNA Engerix-B ваксината й осигуряват висока степен на чистота, поради което нейната реактогенност е слаба. НЛР са леки и отзвучават до 5-ия ден. При около 50% от имунизирания се наблюдават болезненост, зачервяване и инфилтрат в областта на инжектиране. Системните реакции са редки и включват гадене, замаяване, субфебрилитет, главоболие, артралгия, миалгия, кожни обриви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някои компоненти на ваксината; тежки фебрилни състояния.

J07BD Морбилни ваксини

MEASLES, MUMPS, AND RUBELLA VACCINE, INACTIVATED (ATC код: J07BD52)

● **M-M-R II®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – лиофилизиран прах за приготвяне на суспензия за инжектиране в стъклен флакон (оп. 1 бр. с една предварително напълнена с 0,5 ml разтворител спринцовка с прикрепена игла).

● **Priorix®** (GSK Biologicals s.a.) – лиофилизиран прах в стъклени флакони, съдържащи по 1 доза, плюс 0,5 ml разтворител в стъклена предварително напълнена спринцовка плюс игла (оп. по 20 и 40 бр.). Триваксината морбили-паротит-рубеола е **жива атenuирана вирусна ваксина**. Съхранява се на тъмно, в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Разтворената *ex tempore* ваксина може да се съхранява в хладилник до 8 h.

Показания: За имунизация и реимунизация против морбили, епидемичен паротит и рубеола на деца, навършили 13-месечна възраст.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За имунизация триваксината морбили-паротит-рубеола се инжектира еднократно *подкожно или мускулно* в доза 0,5 ml на деца на 13-месечна възраст. Реимунизация се извършва със същата доза на 11 или 12-годишна възраст.

Взаимодействия: Възможно е едновременно приложение на комбинираната триваксина (както и на морбилната, паротитната или рубеолната моноваксина) с полиомиелитна, ДТК, ДТ и ТТ ваксини при деца, подлежащи на имунизация (resp. реимунизация) с тези ваксини, в случай че не са получили приемите по реда, посочен в имунизационния календар. Интервалът между отделните ваксинации е 30 дни. След приложение на имуноглобулини или кръвни продукти комбинираната триваксина може да се приложи не по-рано от 45 дни (по-добре 90 дни) поради риск от инактивиране. Не се препоръчва приложение на имуноглобулини най-малко 15 дни след проведена преди това имунизация с триваксината.

Нежелани реакции: Оток, хипертермия между 5-ия и 12-ия ден след ваксиниране, уплътняване в областта на инжектиране, отпадналост, гърчове, объркване, понякога постваксинален енцефалит, атаксия, erythema multiforme, повръщане, диария, диплопия, тромбоцитопенична пурпура, диспнея, кашлица, ринит, лимфаденопатия или паротит, схващане на врата. **Противопоказания:** Остри инфекции, неоплазми на костния мозък или лимфната система; повишена чувствителност към яйчен белтък, неомицин и други съставки на триваксината, респираторни заболявания, бременност, силно имунокомпрометирани пациенти.

MEASLES, MUMPS, RUBELLA AND VARICELLA VACCINE, LIVE (ATC код: J07BD54)

● **Priorix-Tetra®** (GSK Biologicals) – лиофилизиран прах във флакони и разтворител 0,5 ml за инжекционен разтвор в стъклени спринцовки (оп. по 1, 10 и 100 бр.). След разтваряне една ЕД е равна на 0,5 ml. Продуктът е показан за активна имунизация *срещу морбили, паротит, рубеола и варицела на деца от 11 мес. до 12 г. вкл.* Ваксината се прилага два пъти в доза 0,5 ml през интервал между 6 и 12 седмици (при никакви обстоятелства интервалът не трябва да е по-кратък от 4 седмици!). Тя се инжектира подкожно в делтовидната област на рамото или в горната антеролатерална област на бедрото. Ако епидемиологичната ситуация изисква, бебета могат да бъдат ваксинирани още на 9-месечна възраст. Наличието на лека инфекция (като простуда) не е причина за отлагане на ваксинирането, но остри тежки фебрилни заболявания налагат отлагане. При повишена чувствителност към някоя от съставките или помощните вещества (напр. неомицин) Priorix-Tetra не се прилага.

J07BF Полиомиелитни ваксини

ORAL POLIOMYELITIS, ORALIS, TRIVALENT VACCINE, LIVE ATTENUATED (ATC код: J07BF02)

●**Polio Sabin®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – перорална суспензия 1 ml във флакони, съдържащи по 10 ЕД с апликатор-капкомер (оп. 1 бр.). В тривалентна жива полиомиелитна ваксина се съдържат ваксинални полиовируси (тип 1, 2 и 3) и 1% човешки албумин. *Тривалентната жива полиомиелитна ваксина се съхранява във фризер при температура минус 20 °C.* В течно състояние ваксината може да се съхранява до 6 мес. при температура от 2 до 8 °C. Отворените флакони може да се съхраняват в хладилник няколко дни.

Показания: Имунизация и реимунизация срещу полиомиелит.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Тривалентната полиомиелитна ваксина се прилага *орално* в доза 0,1 ml (= 2 к) чрез накапване в устата с капкомер. Имунизацията започва след втория месец от раждането с три приема по 2 к, като всеки прием е през интервал от 30 дни. Първа реимунизация се прави на 14-ия месец след раждането, втора – в интервала между 22-ия и 24-ия месец и трета – на 6 или 7-годишна възраст. При епидемична обстановка, както и в ендемични райони първата орална доза тривалентна ваксина може да бъде дадена веднага след раждането.

Взаимодействия: Ваксината може да се прилага едновременно с всички ваксини от имунизационния календар, както и с имуноглобулини.

Нежелани реакции: Кожни обриви, фебрилитет, отпадналост, сънливост, диария. При поява на диария по време на имунизацията може да се даде повторна доза след оздравяването. Рядко, на 1 до 3 млн. имунизирани е възможно да се развие т. нар. поствакцинален полиомиелит. **Противопоказания:** Имунна недостатъчност, първите 4 гестационни мес.

POLIOMYELITIS, TRIVALENT, VACCINE, INACTIVATED (АТC код: J07BF03)

●**Imovax Polio®** (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнени стъклена спринцовка (оп. 1 бр. с 2 отделни игли) и в многодозов стъклен флакон от 5 ml (= 10 ЕД) (оп. по 10 бр.). ●**Poliorix™** (GSK Biologicals S.A.) – инжекционна суспензия в еднодозов стъклен флакон 0.5 ml (оп. по 1 и 100 бр.) и в многодозов флакон от 5 ml (= 10 ЕД) (оп. 50 бр.). ▲ Лекарствените продукти съдържат полиомиелитни вируси от тип 1, 2 и 3, култивирани на Веро клетки, пречистени и после инактивирани с формалдехид. Имуният отговор се развива скоро след втората инжекция, засилва се след третата и продължава поне 5 г. след четвъртата инжекция (I бустер).

Показания: За провеждане на първична имунизация и последваща реимунизация (бустер дози) с цел предпазване от полиомиелит на бебета, деца и възрастни. Препоръчва се също на имunosупресирани пациенти, контактни на тях лица и лица, при които е противопоказана оралната полиомиелитна ваксина.

Приложение. Предпочита се *мускулното* инжектиране, но е възможно и подкожно. Иглата не трябва да попада в кръвоносен съд! Полиомиелитната тривалентна инактивирана ваксина може да се прилага заедно с обичайните ваксини. След като *бебето навърши 2 мес.* се прилагат три последователни инжекции по 0,5 ml с интервал от 30 до 60 дни. Четвъртата доза (първи бустер) се инжектира 1 г. след третата инжекция. На *неимунизирани възрастни лица* се прилагат две последователни дози по 0,5 ml през интервал от 1 до 2 мес. Третата доза (първи бустер, респ. I реимунизация) се прави 1 г. след втората инжекция. Последващите *реимунизации* при деца и възрастни се провеждат през 5–10 г.

Локални НЛР: Болка, зачервяване и оток в първите 48 h. **Системни НЛР:** Фебрилитет, самостоятелно или съчетан с мигалгия, цефалгия и лимфаденопатия; рядко – обрив или уртикария. Няма докладвани случаи с поствакцинална парализа. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствения продукт. Ваксинацията се отлага при лица с фебрилитет, остро или прогресиращо хронично заболяване.

J07BG Противобесни ваксини

RABIES VACCINE, INACTIVATED WHOLE VIRUS (АТC код: J07BG01)

●**Rabipur®** (GSK Vaccines GmbH) – лиофилизиран прах за инжекционен разтвор в стъклен флакон, съдържащ инактивиран вирус на беса, щам Flury LEP > 2,5 IU/ЕД плюс 1 ml разтворител в ампула (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Rabipur®** (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH) – лиофилизиран прах за инжекционен разтвор в стъклен флакон съдържащ инактивиран вирус на беса, щам Flury LEP > 2,5 IU/ЕД плюс 1 ml разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка. (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Verorab®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизиран прах за инжекционен разтвор, съдържащ инактивиран вирус на беса 2,5 IU/ЕД плюс 0.5 ml разтворител в ампули (оп. по 1 и 5 бр.). Продуктите се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Лيوфилизатът се разтваря *ex tempore* с приложения разтворител. Инактивираната противобясна ваксина предизвиква формиране на активен имунитет срещу вируса на бяс. За произвеждане на специфични антитела са необходими 7 до 10 дни. В 1 доза Verorab (= 0,5 ml) има 2,5 UI антиген, получен от ваксинален щам Wistar, Rabies PM/Vi 38-1503-3M, култивиран на клетъчна линия VERO и инактивиран с бета-пропиолактон. Препаратът съдържа още малтоза, човешки албумин и следи от стрептомицин и/или неомицин. Някои противобесни ваксини съдържат следи от гентамицин или амфотерицин В. Verorab се съхранява на защитено от светлина място, в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Лيوфилизатът се разтваря *ex tempore* с приложения разтворител. Полученият разтвор трябва да е прозрачен и хомогенен. Той се използва веднага и не може да бъде съхраняван. ▲ Инактивираната противобясна ваксина предизвиква формиране на активен имунитет срещу вируса на бяс. За произвеждане на специфични антитела са необходими 7 до 10 дни.

Показания: На *превантивна ваксинация* (условен курс) подлежат лица с рискови професии (ветеринарни лекари и помощен персонал, студенти във ветеринарномедицински факултети и лабораторен персонал, контактуващ с биологичен материал, инфектиран с вируса на бяс); фермери, животновъди и природоизследователи в райони с ендемичен бяс. *Незабавна ваксинация* (безусловен курс по СЗО) се прави на лица контактували или ухапани от животни, за които е доказано или съществува съмнение, че са болни от бяс. В този случай се препоръчва комбинирано лечение с противобесен имуноглобулин (или противобесен серум*) и противобясна ваксина.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. При всички случаи на ухапване е необходимо по възможност бързо и щателно обработване на раната (промиването ѝ с вода и сапун или с вода и ПАВ, 70% етанол или йодна тинктура). На големи деца и възрастни противобясната ваксина се инжектира *мускулно* в делтовидния мускул, а при малки деца – в проксималната част на бедрото. *Превантивна ваксинация* (условен курс) се провежда с две ЕД Verorab по 0,5 ml през интервал от 28 дни (според препоръките на СЗО превантивната ваксинация се прави с три инжекции по 0,5 ml, инжектирани съответно на 1-ия, 3-ия и 7-ия ден). Реваксинация се прави след 1 г. еднократно и след това на всеки 3 г. *Незабавна ваксинация* (безусловен курс по СЗО). Провежда се по следната схема:

- На лица, които не са били ваксинирани против бяс, се правят шест инжекции по 0,5 ml съответно на 1-ия, 3-ия, 7-ия, 14-ия, 30-ия и 90-ия ден.
- На лица, ваксинирани срещу бяс през последните 12 мес. до инцидента, се инжектират еднократно 0,5 ml Verorab.
- На лица, ваксинирани срещу бяс преди повече от 12 мес. от инцидента, се инжектират трикратно по 0,5 ml Verorab, съответно на 1-ия, 3-ия и 7-ия ден.
- Съобразно степента на риска при тежки ухапвания в деня на оказване на медицинската помощ може да се приложи и човешки противобесен имуноглобулин. Той се инжектира строго *мускулно* в доза 20 UI/kg т. м (в 1 ml от препаратта има 150 UI). Тази доза се прилага еднократно. Преди самото инжектиране препаратът се temperира до стайна температура. Противобесният имуноглобулин и ваксината могат да се инжектират едновременно с различни спринцовки и на максимално отдалечени едно от друго места на тялото. Приложението на ваксината може да започне и няколко часа след имуноглобулина (но не по-късно от 24 h).

Безусловният ваксинален курс се преустановява в следните случаи: ако животното (отнася се само за *домашни кучета и котки*) след 10-дневно непрекъснато наблюдение не показва клинични признаци на бяс; ако резултатите от проведените след инцидента серологични изследвания на животното, са отрицателни.

Взаимодействия: По време на имунизацията с противобясна ваксина и два мес. след нея не трябва да се провеждат други имунизации. Лечението с ГКС и други имunosупресори може да доведе до неефективност на ваксинацията. В подобни случаи трябва да се определи титъра на неутрализиращите антитела срещу вируса на бяс.

Локални нежелани реакции: Еритем, болка и лек инфилтрат на мястото на инжектиране. **Системни нежелани реакции:** Фебрилитет; рядко – оток, замаяност, главоболие, гадене, абдоминални болки, миалгия, серумна болест; много рядко – енцефаломиелит, транзверзален миелит, невропаралитични реакции. **Относителни противопоказания:** За *превантивните ваксинации* са валидни общите противопоказания за приложение на ваксините (вкл. повишена чувствителност към техните компоненти, животозастрашаващи алергични реакции и др.). При сигурни показания за *незабавна ваксинация*, поради жизненоважното значение на последната, ваксинацията е оправдана. В такива случаи задължително се предприемат максимални профилактични и лечебни мероприятия срещу алергични и други възможни нежелани реакции.

J07BH Ваксина против ротавирусна диария

ROTARIX® (ATC код: J07BH01) (GSK Biologicals s.a.) – перорална суспензия 1,5 ml (= 1 доза) в предварително напълнен апликатор със стопер на буталото (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). В 1,5 ml суспензия се съдържа жив, атенюиран човешки ротавирус щам RIX4414 (помощно вещество – захароза 1073 mg).

Показания: За активна имунизация на деца на възраст от 6 до 24 седмици с цел профилактика на гастроентерит, дължащ се на ротавирусна инфекция.

Приложение: Ваксинацията включва две орални дози по 1.5 ml. Първата доза може да се приложи след навършване на 6-седмична възраст. Между двете дози трябва да има интервал не по-кратък от 4 седмици. Препоръчва се ваксинационният курс да приключи преди навършване на 16-седмична възраст, но той задължително трябва да завърши до 24-седмична възраст.

Противопоказания: Анамнеза за повишена чувствителност към предишно приложение на ротавирусна ваксина, анамнеза за инвагинация, некоригирана вродена малформация на СЧТ (която би могла да предразполага към развитие на инвагинация), тежка комбинирана имунна недостатъчност, деца на възраст над 24 седмици. Приложението на Rotarix се отлага при бебета с тежко фебрилно заболяване, диария или повръщане.

J07BJ Рубеолни ваксини

RUBELLA VACCINE, LIVE ATTENUATED (ATC код: J07BJ01)

• **Rudivax®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизат в стъклен флакон, съдържащ 1 доза плюс 0.5 ml разтворител (стерилна апиrogenна вода за инжекции) в стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). Препаратът се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C, като не се допуска замръзване на ваксината. В 1 доза от 0,5 ml инжекционната суспензия съдържа жив атенюиран рубеолен вирус (Wistar RA 27/3M щам) не по-малко от 1000 CCID₅₀, получен на клетъчна култура от човешки диплоидни клетки. Ваксината осигурява защита срещу *рубеола*, като стимулира образуването на специфични антитела.

Показания: За имунизация срещу рубеола на деца от двата пола над 12-месечна възраст; девойки и серонегативни жени в репродуктивна възраст.

Приложение: Rudivax се *инжектира мускулно или подкожно*. При деца се препоръчва първата доза да бъде направена между 12 и 15-месечна възраст в комбинация с ваксина против морбили и паротит; втора доза – между 3 и 6

годишна възраст (също в комбинация с морбили и паротит). При девойки и серонегативни жени в репродуктивна възраст имунизацията се състои от 1 доза Rudivax.

Рискова категория за кърмене: L2.

Предупреждения и предпазни мерки: Ваксинираните трябва да останат под лекарско наблюдение 30 min след имунизацията поради риск от анафилактична реакция. Препаратът не се прилага венозно. При необходимост от едновременно приложение на Rudivax с ваксини срещу морбили и паротит (или други живи атenuирани ваксини), трябва да се използват различни инжекционни места. Ако не са приложени в едно и също време, между отделните ваксини трябва да има интервал от 3 мес. Ваксината не се прилага при данни за алергия към неомидин. След ваксинация с Rudivax туберкулиновият вътрекожен тест може да даде лъжлива отрицателна реакция.

Нежелани реакции: Болка, зачервяване, леко подуване в областта на инжектиране на Rudivax, (които преминават за 1–2 дни); подуване на шийните или задушните лимфни възли, артралгия до 4 дни след ваксинацията, фебрилитет; тромбопенична пурпура.

Противопоказания: Свръхчувствителност към Rudivax или някоя от неговите съставки; анамнестични данни за силно изразени алергични реакции след предишно прилагане на ваксината; имунен дефицит (с изключение на случаите на HIV инфектирани деца); бременност; остри фебрилни състояния; комедикация с имуноглобулини или антинеопластични средства; пациенти на трансфузия.

J07BL Ваксини против жълта треска

YELLOW FEVER VACCINE, LIVE ATTENUATED (ATC код: J07BL01)

●**Stamari®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизиран прах в стъклен флакон, плюс 0.5 ml разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва.

Показания: За индукция на активен имунитет срещу вируса на жълтата треска на лица, пътуващи или живеещи в райони, където съществува това заболяване. СЗО изисква реваксинация през интервал от 10 г.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Ваксинацията срещу жълта треска се прави с 0,5 ml разтворена ваксина, инжектирана подкожно или мускулно най-малко 10 дни преди пътуване. Имунизационната схема за деца и възрастни е една и съща. Реваксинация (бустер) се прави със същата доза след 10 г.

Взимодействия. Едновременното приложение на ваксината против жълта треска с хепатит В ваксина може да намали имунния отговор. Необходим е интервал най-малко от 30 дни от прилагането на ваксината против жълта треска и други живи вирусни ваксини. Ваксината срещу жълта треска може да бъде инжектирана едновременно, но на две различни места с ваксина срещу хепатит А, Vi полизахаридна ваксина срещу кореман тиф или ваксина срещу морбили.

Нежелани реакции: Треска, обща отпадналост (1 до 2 седмици след ваксиниране при около 10% от случаите), главоболие и миалгия (при 2% до 5%), рядко – анафилактичен шок, много рядко – енцефалит (при малки деца).
Противопоказания: Свръхчувствителност към яйчен албумин, бременност, деца <6 мес., имунен дефицит (с изключение на HIV инфекции), малигнени неоплазми в остра фаза, комедикация с цитотоксични лекарства, вътресъдово инжектиране, бременност.

J07BM Папилома-вирусни ваксини

CERVARIX® (ATC код: J07BM02) (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.) – инжекционна суспензия 0,5 ml в предварително напълнени еднодозови спринцовки (оп. 1 бр.). Cervarix е ваксина срещу РМШ, причиняван от 16 и 18 тип на HPV. Предписва се на лица над 10 г. и по-големи. Адювантната система AS04 в Cervarix повишава нивото и продължителността на имунния отговор. Ваксината се инжектира мускулно – в ръката близо до рамото. Прилагат се три ЕД Cervarix, като втората и третата доза се инжектират съответно един и шест месеца след първата. Тъй като макар и рядко е възможно ваксините да предизвикат синкоп, е необходимо наблюдение най-малко 15 min след инжектиране.

GARDASIL 9® (ATC код: J07BM03) (Sanofi Pasteur MSD) – инжекционна суспензия 0,5 ml в предварително напълнени еднодозови спринцовки (оп. по 1 и 10 бр. с по две игли). Gardasil 9 е адсорбирана рекомбинантна 9-валентна ваксина, съдържаща следните, изолирани от капсулата на HPV антигенни L1 протеини: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. Ваксината съдържа също като "адювант" алуминиево съединение, което стимулира по-добър клиничен отговор. Показана е за активно имунизирание на лица – жени и мъже, на възраст ≥ 9 г. с цел профилактика на следните HPV заболявания: премалигнени лезии и РШМ, рак на вулвата, вагината и ануса; генитални брадавици (*Condyloma acuminata*). Gardasil 9 се инжектира мускулно за предпочитане в областта на делтовидния мускул или бедрото. Ваксинацията включва 3 ЕД по 0,5 ml, приложени съответно на месец 0, 2-ри и 6-ти. Основните НЛР с честота от 1 до 10% включват: зачервяване, болка и оток в областта на инжектирането, а също главоболие.

SILGARD® (ATC код: J07BM01) (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – инжекционен разтвор 0,5 ml (= 1 ЕД) в предварително напълнена еднодозови спринцовка с 2 игли (оп. по 1 и 10 бр.). В 0,5 ml се съдържат приблизително: Protein L1 HPV type 6 – 20 mcg, Protein L1 HPV type 11 – 40 mcg, Protein L1 HPV type 16 – 40 mcg и Protein L1 HPV type 18 – 20 mcg. Ваксината е регистрирана през 2006 г. в САЩ за приложение при момичета и жени от 9 до 26-годишна възраст, като се очаква възрастовата граница да се разшири. Silgard е първата ваксина, която предпазва 100% от рак на *collum uteri*, предизвикан от HPV (човешки папиломен вирус). Тя се състои от вирусоподобни частици – празни обвивки от

вирусен протеин, но без генетичен материал на вируса (без вирусна РНК). Тези частици наподобяват HPV. След въвеждане в организма те водят до изграждане на имунитет, без да предизвикват заболяване. HPV тип 16 и 18 са причинители на над 70% от случаите на рак и предракови състояния на шийката на матката. Ваксината е ефективна и срещу HPV тип 6 и 11, които причиняват над 90% от гениталните брадавици и предизвикват атипично разрастване на епителните клетки. Най-подходящото време за прилагане на ваксината е преди заразяване. Подрастащите са важна група за ваксиниране против HPV, защото около 25% от тях са заразени с HPV. Silgard се инжектира мускулно обикновено в делтовидната област. Ваксинацията включва 3 ЕД по 0,5 ml, приложени съответно на месец 0, 2-ри и 6-ти. Silgard *не трябва да се инжектира вътресъдово*. Основните НЛР на Silgard, се срещат при 0,1% от случаите и се проявяват със зачервяване, сърбеж, болка и оток на мястото на приложение.

J07BX Други вирусни ваксини

CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVER VACCINE (АТС код: J07BX00)

●**Anti-CHF vaccine**[®] („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – ампули по 2 ml (= 2 дози). Представява мозъчна суспензия на новородени бели мишки, инфектирани с вируса на кримска хеморагична треска, инактивиран с хлороформ при температура 60 °C. Тя е концентрирана и пречистена чрез адсорбция с алуминиев хидроксид. Количеството на остатъчния азотен белтък във ваксината е до 0,08 mg/ml. *Съхранява се на тъмно при температура от 2 до 8 °C.*

Показания: Имунизация на лица над 16 г., живеещи в ендемични райони на кримска хеморагична треска (вкл. ветеринари, животновъди, медицински персонал).

Приложение: Ваксинирането се прави с две инжекции по 1 ml през интервал от 30 до 40 дни. Инжектира се дълбоко подкожно субскапуларно. След 12 мес. се прави първата реимунизация с 1 ml ваксина. Следващите реимунизации се провеждат през 3 до 4 г.

Взаимодействия: Преди и след инжектиране на ваксината против кримска хеморагична треска могат да се провеждат други имунизации през интервал от 30 дни. **Нежелани реакции:** Общи и местни, са наблюдават в около 1–1,4% от случаите.

J07C Комбинирани бактериални и вирусни ваксини

J07CA Комбинирани бактериални и вирусни ваксини

DIPHTHERIA, TETANUS AND ACCELULAR PERTUSSIS, POLIOMYELITIS (INACTIVATED) AND HAEMOPHILLUS INFLUENZAE TYPE B CONJUGATE VACCINE (ADSORBED) (АТС код: J07CA06)

●**Infanrix IPV+Hib**[™] (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – лиофилизиран прах във флакон с инжекционна суспензия 0,5 ml (= 1 доза) в предварително напълнена спринцовка от неутрално стъкло тип I със или без прикрепена игла (оп. по 1, 10, 20, 25, 40 и 50 бр.). Съхранява се при температура между 2 и 8 °C. Да не се замръзва. Ресуспендирането на ваксината се извършва посредством прибавяне на цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка към флакона, съдържащ праха. В 0,5 ml (= 1 доза) ресуспендирана ваксина се съдържа: дифтериен токсид ≥ 30 UI, тетанусен токсид ≥ 40 UI, коклюшен токсид – 25 mcg, инактивирани полиовируси (тип 1 – 40 D антигенни единици, тип 2–8 D антигенни единици, тип 3 – 32 D антигенни единици) и полизахарид на H. influenzae тип b – 10 mcg.

Показания: За активна имунизация срещу дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и H. influenzae тип b заболяване на деца ≥ 2 -месечна възраст.

Приложение: *Първичната имунизация* включва 2 или 3 ЕД, инжектирани дълбоко i.m. в предно-страничната част на бедрото през интервали най-малко 4 седмици. Реваксинацията (бустер) се провежда най-малко 6 мес. след последната доза от първичната имунизация, като се предпочитат възрастта между 11 и 13 мес. Безопасността и ефикасността на Infanrix IPV+Hib при деца над 36 мес. не е установена.

DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS (ACELLULAR, COMPONENT) AND POLIOMYELITIS (INACTIVATED) ADSORBED VACCINE (АТС код: J07CA02)

●**Boostrix Polio**[®] (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнена спринцовка, със или без игла (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Tetraxim**[®] (Sanofi Pasteur S.A.) – инжекционна суспензия 0.5 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). Представява адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна) и полиомиелит (инактивирана). Продуктът се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. В 0,5 ml (= ЕД) се съдържат: дифтериен токсид ≥ 30 UI, тетаничен токсид ≥ 40 UI, антигени на *Bordetella pertussis* (пертусис токсид – 25 mcg и филаментозен хемаглутинин – 25 mcg), инактивиран полиомиелитен вирус 1–40 единици D-антиген, инактивиран полиомиелитен вирус 2–8 единици D-антиген и инактивиран полиомиелитен вирус 3–32 единици D-антиген.

Показания: Комбинирана профилактика на дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит – за първична имунизация на деца над 2-месечна възраст; за реимунизация 1 г. след първичната имунизация, през втората година от живота; за последваща реимунизация (бустер доза) на 5–11 или 11–13-годишна възраст в съответствие с официалните национални препоръки. Тази ваксина може да бъде приложена едновременно или в комбинация с конюгатна *Haemophilus influenzae* тип b ваксина (Act-Hib).

Приложение. Ваксината се инжектира *мускулно* в средната третина на антеролатералната част на бедрото при кърмачетата и малките деца и делтовидната област при деца на 5–11 или 11–13 г. ① Първична имунизация – 3 последователни дози по 0,5 ml, приложени през интервал от 30 или 60 дни помежду им на деца, навършили 2 мес. ②

Реимунизация (бустер) – I доза, инжектирана 12 мес. след първичната реимунизация (обикновено между 16- и 18-месечна възраст). ③ Последваща реимунизация (бустер) – една реимунизация на 5–11 или 11–13-годишна възраст.

Противопоказания: Прогресиращи енцефалопатии със или без конвулсии; енцефалопатия в първите 7 дни след прилагане на предишна доза от ваксина, съдържаща коклюшни антигени, без да е имало друга причина за енцефалопатия; значителни НЛР, наблюдавани до 48 h след предишна противокклюшна ваксинация (ректална температура над 40 °C, непрекъснат плач с продължителност над 180 min, фебрилни или афебрилни гърчове, колапс или шокopodobно състояние; в такива случаи имунизацията трябва да бъде продължена с несъдържаща коклюшна съставка ваксина); свръхчувствителност от бърз тип, развита се след предходна ваксинация с тази ваксина (генерализирана уртикария, оток на Квинке, анафилактичен шок); свръхчувствителност към някоя от съставките на ваксината или на помощните вещества (неомицин, стрептомицин, полимиксин В).

DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS (acellular, component), HEPATITIS B (rDNA), POLIOMYELITIS (inactivated), and HAEMOPHILUS TYPE b CONJUGATE VACCINE (adsorbed) (ATC код: J07CA09)

● **Vaxelis®** (Sanofi Pasteur MSD SNC) – инжекционна суспензия 0,5 ml (= ЕД) в предварително напълнени спринцовки без игли (оп. по 1 и 10 бр.) или с игли (оп. по 1, 2, 10, 20 и 50 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да се замръзва.

Показания: За първична и бустер ваксинация на деца над 6-седмична възраст срещу дифтерия, тетанус, коклюш, хепатит В, полиомиелит и инфекции, причинени от *H. influenzae* *mun b*.

Приложение: Vaxelis се инжектира интрамускулно в антеролатералната област на бедрото (което се препоръчва при деца под 12 мес.) и делтоидния мускул в горната част на рамото. ЕД е 0,5 ml. (1) *Първичната ваксинация* включва 2 или 3 ЕД през 30-дневни интервали. Ако се налага втора доза от хепатит В ваксина при деца под 6-седмична възраст, следва да се използва моновалентна хепатит В ваксина. (2) *Бустер ваксинация (респ. реваксинация).* Извършва след интервал от 6 мес. от последната доза Vaxelis при първичната ваксинация.

Предупреждения и предпазни мерки: Прилагането на Vaxelis се осъществява съобразно официалните медицински препоръки по лекарско предписание. Безопасността на тази ваксина при деца под 6-седмична възраст не е установена.

Нежелани реакции: Ринит, лимфаденопатия, отслабване или повишение на апетита, разстройства в съня, сънливост, хипотония, бледост, кашлица, повръщане, диария, коремни болки, обрив, хиперхидроза, раздразнителност, плач, пирексия, локални НЛР в областта на инжектиране (болка, еритем, обрив). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, енцефалопатия с неизяснена етиология, ваксинация в предходните 7 дни с коклюшна ваксина, неконтролирано неврологично заболяване (вкл. епилепсия).

DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS, POLIOMYELITIS AND HAEMOPHILUS TYPE B ADSORBED VACCINE (ATC код: J07ACA06)

● **Pediacel®** (Sanofi Pasteur SA) – инжекционна суспензия 0,5 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка с 2 отделни игли (оп. по 1 и 10 бр.). Представява адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна), полиомиелит (инактивирана) и Haemophilus *ti b* (конюгатна). ● **Pentaxim®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизиран прах в стъклен флакон, 0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1 бр.). Pentaxim представлява адсорбирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (безклетъчна, компонентна), полиомиелит (инактивирана) и Haemophilus *тип b* (конюгатна). След разтваряне в 1 доза (= 0,5 ml) ваксината съдържа: дифтериен токсин ≥ 30 UI, тетаничен токсин ≥ 40 UI, антигени на Bordetella pertussis (пертусис токсин – 25 mcg, филаментозен хемагглютинин – 25 mcg), инактивиран полиомиелитен вирус тип 1 – 40 DU (единици D-антиген), инактивиран полиомиелитен вирус тип 2 – 8 DU, инактивиран полиомиелитен вирус тип 3 – 32 DU и полизахарид на *H. influenzae* тип В – 10 mcg, свързан ковалентно с 24 mcg тетаничен токсин.

Показания: За комбинирано предпазване от дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и инвазивни инфекции, причинявани от *H. influenzae* тип В (менингит, септицемия, целулит, артрит, епиглотит и др.).

Приложение: ① *Първична имунизация* – 3 дози по 0,5 ml, инжектирани мускулно през 30 дни, на деца на 2-, 3- и 4-месечна възраст в съответствие с имунизационния календар. ② *Реимунизация* – една доза от 0,5 ml мускулно 1 г. след първичната имунизация (обикновено между 16- и 18-месечна възраст). Препоръчаното място за мускулно инжектиране е антеролатералната част на бедрото (в средната третина).

Противопоказания: Свръхчувствителност от бърз тип, развита се след предходна ваксинация с Pentaxim (генерализирана уртикария, оток на Квинке, анафилактичен шок); свръхчувствителност към някоя от активните съставки на този биопродукт или към помощните вещества (неомицин, стрептомицин и полимиксин В); прогресираща енцефалопатия със или без гърчове; енцефалопатия в първите 7 дни след инжектиране на предишна доза от ваксина, съдържаща коклюшни антигени, без да е имало друга причина за енцефалопатията; алергични НЛР, наблюдавани след предходна противокклюшна ваксинация; фебрилитет ≥ 40 °C, появил се в първите 48 h след предишна ваксинация, ако не е установена друга причина за него; синдром на непрекъснат плач с продължителност над 3 h, наблюдаван в рамките на 48 h след ваксинацията; фебрилни или афебрилни гърчове, появили до 72 h след ваксинацията; колапс или шокopodobни състояния, проявили в първите 48 h след ваксинацията.

L: АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ ЛЕКАРСТВА (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS)

L01 АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

☞ С методите на **съвременната диагностика** се откриват тумори с големина 5–10 mm, които вече съдържат около 1 млрд. туморни клетки и при 50–60% от случаите съществуват *далечни метастази*. Фармакотерапията на малигномите (различните видове рак и сарком) по традиция и за краткост се нарича химиотерапия (ХТ). След прилагане на хирургично или лъчево лечение метастазите се повлияват единствено с ХТ.

☞ Около 90% от недостатъчната ефективност на ХТ при онкоболните е резултат на естествена или придобита **лекарствена резистентност** (вж. Дудов, 2003). Основните молекулярни механизми, по които се развива лекарствената резистентност на туморите, са свързани със: (1) *Засилване синтеза на таргетни ензими* (напр. ДХФ и метотрексат). (2) *Повишено възстановяване на ДНК* (при алкилаторите). (3) *Неактивиране на предлекарствата* (напр. цитарабинът не се фосфорилира). (4) *MDR* – “типична” множествена лекарствена резистентност. Дължи се на засилване ефлукса на лекарствата от АТФ-зависимия мембранен *гликопротеин gp170*, който действа като протективен механизъм по отношение навлизането на екзогенни токсини в повечето нормални клетки. Той може да бъде блокиран с имуносупресори (циклоспорин), калциеви антагонисти (верапамил, нифедипин, пресен сок от грейпфрут ≥ 600 ml/24 h) и др. (5) *“Атипичната” MDR* е свързана с промени в топоизомеразата I и II, глутатион-S-трансферазите и др.

☞ **Ембрионалните тъкани** имат бърз растеж и затова подобно на неоплазмите са лесно раними от противотуморните цитотоксични средства. Повечето *алкилатори* и *антиметаболити* могат да предизвикат фетални деформации, като забавяне на интраутеринното развитие на плода, мандибуларна хипоплазия, fissura palatinum, краниална дизостоза, малформации на ходилото.

☞ **Дозирането** на противораковите лекарства обикновено се извършва според *телесната повърхност* (т.п.) на пациента, изчислена в квадратни метри (m²) с помощта на *номограма* в зависимост от т.м. в kg и ръстът в cm. Точната дозировка се намира като се умножи т.п. на пациента в m² по съответната доза в конкретно използвана терапевтична схема, определена на базата на **медицината на доказателствата**.

☞ **Основните противотуморни лекарства** включват: *химиотерапевтици* (цитостатици – цитотоксични средства), *ендокринни средства* (хормони и антихормони), *таргетни лекарства*, *инхибитори на костната резорбция* и *метастазиране*, *имуномодулатори*, *лекарства за поддържаща терапия на онкоболни* и др.

1. Цитостатици, увреждащи директно ДНК

1.1. Алкилатори

1.1.1. Азот-свързани аналози

BENDAMUSTINE
CHLORMETHINE
CYCLOPHOSPHAMIDE
IFOSFAMIDE

1.1.2. Алкилсулфонати

BUSULFAN

1.1.3. Етиленимини

THIOTEPA

1.1.4. Нитрозури

CARMUSTINE

1.1.5. Други алкилатори

DACARBAZINE
TEMOZOLOMIDE

1.2. Цитотоксични антибиотици (ДНК интеркалатори)

1.2.1. Антрациклини и техни аналози

DOXORUBICIN
EPIRUBICIN
IDARUBICIN
MITOXANTHONE
MYOCET
PIXANTHONE

1.2.2. Актиномицини

DACTINOMYCIN

1.2.3. Други цитотоксични антибиотици

BLEOMYCIN
MITOMYCIN

1.3. Платинови координационни комплекси

CARBOPLATIN
CISPLATIN
OXALIPLATIN

2. Цитостатици, увреждащи индиректно ДНК

2.1. Антиметаболити

2.1.1. Антиметаболити на пиримидина

CAPECITABINE
CYTARABINE
FLUOROURACIL
GEMCITABINE
TEYSUNO

2.1.2. Антиметаболити на пурина

CLADRIBINE
FLUDARABINE
MERCAPTOPYRINE

2.1.3. Антиметаболити на фолиевата киселина

METHOTREXATE
PEMETREXED

2.1.4. Антиметаболити на уреята

HYDROXYCARBAMIDE

2.2. Цитостатици от растителен произход

2.2.1. Алкалоиди и техни аналози

TRABECTEDIN
VINBLASTINE
VINCISTINE
VINORELBINE

2.2.2. Подофилотоксинови производни

ETOPOSIDE
TENIPOSIDE*

2.2.4. Таксани

CABAZITAXEL
DOCETAXEL
PACLITAXEL

3. Ендокринни лекарства

3.1. Глюкокортикоиди

DEXAMETHASONE
PREDNISOLONE
PREDNISONE

3.2. Прогестини

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE
NORETHISTERONE

3.3. Андрогени

TESTOSTERON DEPOT

3.4. Антиандрогени и инхибитори на CYP17

ABIRATERONE
BICALUTAMIDE
CYPROTERONE
ENZALUTAMIDE
FLUTAMIDE

3.5. Антиестрогени

FULVESTRANT
TAMOXIFEN
TOREMIFENE CITRATE

3.6. Пептидни агонисти на GnRH

BUSERELIN
GOSERELIN
LEUPRORELIN
TRIPTORELIN

3.7. Инхибитори на ароматазата

ANASTROZOLE
LETROZOLE

3.8. Инхибитори на 5 α -редуктазата

DUTASTERIDE
DUODART
FINASTERIDE

4. Таргетни лекарства

4.1. Моноклонални антитела (MAB)

ALEMTUZUMAB
BEVACIZUMAB
BLINATUMOMAB
BRENTUXIMAB
CETUXIMAB
DARATUMUMAB
DINUTUXIMAB
ELOTUZUMAB
IPILIMUMAB
NECITUMUMAB
NIVOLUMAB
OBINUTUZUMAB
OLARATUMAB
PANITUMAMAB

PEMBROLIZUMAB
PERTUZUMAB
RAMUCIRUMAB
RITUXIMAB
TRASTUZUMAB

4.2. Протеинкиназни инхибитори

CABOZANTINIB
CERITINIB
COBIMETINIB
CRISTOTINIB
DASATINIB
ERLOTINIB
EVEROLIMUS
GEFITINIB
IDELALIZIB
IMATINIB
IXAZOMIB
LAPATINIB
LENVATINIB
NILOTINIB
NINTEDANIB
OSIMERTINIB
PALBOCICLIB
PAZOPANIB
REGORAFENIB
RUXOLITINIB
SONIDEGIB
SORAFENIB
TRAMETINIB
VANDETANIB
VEMURAFENIB

4.3. Инхибитори на продукцията на TNF α

THALIDOMIDE

5. Инхибитори на костната резорбция и метастазиране

5.1. Бифосфонати

CLODRONATE
IBANDRONATE
PAMIDRONATE
ZOLENDRONATE

5.2. Моноклонални антитела

DENOZUMAB

6. Модификатори на биологичния отговор

6.1. Интерферони

INTERFERON ALFA NATURAL
INTERFERON ALFA-2a
INTERFERON ALFA-2b
INTERFERON BETA-1b
INTERFERON GAMMA-1b

6.2. Ваксини

BCG IMMUNOTHERAPEUTICUM
CERVARIX
KATRAPS
SILGARD

7. Други антинеопластични лекарства

AFLIBERCEPT
ANAGRELIDE
ASPARAGINASE
BORTEZOMIB
CARFILZOMIB
ERIBULIN
OLAPARIB
PANOBINOSTAT
PEGASPARGASE

8. Лекарства за поддържаща терапия на онкоболни

- 8.1. Аналгетична стълба за овладяване на ХТБ
- **Първо стъпало (лека болка):** Paracetamol или НСПВЛ (диклофенак, ибупрофен)
 - **Второ стъпало (лека към умерена болка):** Слаб опиоид (Codeine, Dihydrocodeine, Sudoxone®, Targin®) ± Paracetamol (респ. Propacetamol) и/или НСПВЛ
 - **Трето стъпало (умерена към силна и непоносима болка):** Силен опиоид (Morphine, Fentanyl – Durogesic® TTS през 72 h, Pethidine – Lydol®) ± Paracetamol и/или НСПВЛ STRONTIUM-89

8.2. Антиеметици

8.3. Уротелопротектори MESNA

8.4. Антидоти на антагонистите на фолиевата киселина CALCIUM FOLINATE

8.5. Хематопротектори

8.6. Средства за парентерално хранене

8.7. Лечение на изливите

8.8. Повлияване на психологичния статус

8.9. Стратегия при неуспешна онкотерапия

L01A Алкилиращи лекарства (алкилатори)

☞ Алкилиращите лекарства имат **фазово неспецифичен цитотоксичен ефект**. Представяват *предлекарства*. В организма се превръщат във високореактивоспособни алкилови радикали, които се свързват с азота от седма позиция на гуаниновите остатъци в двете вериги на ДНК, нарушавайки нейната редупликация и транскрипция. Алкилат още молекулите на РНК и на рибозомните белтъци, нарушават също функциите на различни биомембрани в клетките. Подобно на останалите цитостатици проявяват значителни *цитотоксични ефекти*, вкл. върху здравите клетки, с които са свързани редица НЛР (миелосупресия с повишена склонност към развитие на инфекции, умерено изразена алопеция, мукозити, гадене и др.).

L01AA Азотипритни аналози

BENDAMUSTINE – INN (ATC код: L01AA09)

• **Bendamustine Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). • **Bendamustine Actavis®** (Actavis Group PTC ehr.) – прах 25 mg във флакони с обем 26 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.); прах 100 mg във флакони с обем 60 ml (оп. по 1 и 5 бр.). • **Bendamustine Mylan®** (Mylan S.A.S.) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). • **Bendamustine Sandoz®** (Sandoz d.d.) – прах 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.) във флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). • **Levact®** (Astellas Pharma GmbH) – прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 25 mg/26 ml (оп. по 5, 10 и 20 бр.) и 100 mg/60 ml (оп. 5 бр.) в стъклени флакони. • **Ledufan®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ▲ Бендамустин има противотуморно алкилиращо действие.

Показания: Болест на Hodgkin (II–IV стадий), неходжкинови лимфоми, мултиплен миелом, хронична лимфолевкемия, РМЖ.

Приложение: Бендамустин не трябва да се смесва *in vitro* с други лекарства. Сухата субстанция може да се разтваря само с вода за инжекции, след което следва допълнително да се разрежда с физиологичен разтвор. Прилага се под форма на *венозни инфузии с продължителност от 30 до 60 min*. На ден се прави 1 инфузия. Разтворите му се приготвят *ex tempore*, като 25 mg субстанция се разтваря с 10 ml апиrogenна вода, а 100 mg с 40 ml. След 5 – 10 min се получава *прозрачен разтвор*, който незабавно се разрежда с физиологичен разтвор до обем 500 ml. Полученият инфузионен разтвор при стайна температура е *стабилен 2 h*. Като *монотерапия* бендамустин се инфузира венозно в ДД 25 mg в продължение на 14 до 21 дни или по-дълго. ХТ се прекратява при левкоцити <3000/mm³ и тромбоцити <75 000/mm³. Тя продължава отново при левкоцити ≥4000/mm³ и тромбоцити ≥100 000/mm³. При *комбинирана ХТ* бендамустин може да се инфузира венозно в ДД 50 mg в продължение на 3 до 5 последователни дни. При левкоцити ≥4000/mm³ и тромбоцити ≥100 000/mm³ след пауза от 3 до 4 седмици лечебният курс може да се повтори. При *боравене с бендамустин* следва да се избягва неговото инхалиране или контакт с кожата и лигавиците. Медицинският персонал трябва да носи ръкавици, предпазно облекло, евентуално маска на лицето. В случаите на замърсяване е необходимо измиване с вода и сапун, а очите се промиват с физиологичен разтвор. Острите системни инфекции трябва да бъдат овладяни преди започване на химиотерапията. По време на последната не е позволено провеждането на активни имунизации. Да се избягва контактът на пациента с поливирусни инфекции.

Взимодействия: Подобно на други алкилиращи средства бендамустин може да намали образуването на антитела след ваксиниране срещу грип, а също така да повиши риска от развитие на инфекция след имунизация с живи ваксини.

Нежелани реакции: Обратима дозоограничаваща миелосупресия (лимфо- и гранулоцитопения, тромбоцитопения, понижаване на хемоглобина, анемия), най-силно проявени 2 до 3 седмици след започване на лечението. Рискът от развитие на Herpes zoster и други инфекции у имуносупресирани болни нараства. В единични случаи е наблюдавана фармакогенна панцитопения. *Други НЛР:* Гадене и повръщане (от високи дози бендамустин), анорексия, обстипация, ксеростомия, нарушения във вкуса; периферни невропатии (изразяващи се в нарушения на чувствителността и хипестезия), обща отпадналост, астения, лесна уморяемост; след прилагане на високи дози – объркване, страх, летаргия, световъртеж; ритъмни нарушения, сърцебиене, стенокардни болки, промени в артериалното налягане; флебит в областта на инжектиране; алергични обриви, стоматит, обратима алопеция; *ембриотоксичен, тератогенен, мутагенен*

и канцерогенен ефект (при животни); повишаване серумната нива на аминотрансферазите, билирубина, креатинина, уреята и алкалната фосфатаза; протеинурия; пневмония. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бендамустин, бременност, лактация, деца, КК <30 ml/min, тежки УЧФ, тежка миелосупресия, предшествващи големи хирургически операции 30 дни преди началото на ХТ; инфекции, протичащи с изразена левкопения. Поради отслабване на вниманието и други НЛР по време терапия с бендамустин не трябва да се шофира, да се борави с електрически уреди и машини и др.

CHLORMETHINE – INN (ATC код: L01AA05)

●**Ledaga®** (Actelion Registration Ltd) – гел с концентрация 160 mcg/g в туби по 60 g (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан за локална терапия на кожен Т-клетъчен лимфом от тип *Mycosis fungoides* при възрастни.

CYCLOPHOSPHAMIDE – INN (ATC код: L01AA01)

●**Endoxan®** (Baxter Oncology GmbH) – прах по 200 и 500 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони с вместимост съответно 20 и 50 ml (оп. по 1 и 10 бр.); обвити таблетки 50 mg (оп. по 50 и 200 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ от 3 до 11 h и СПП <1%. Около 50% от приложената доза черния дроб се превръща в *активни метаболити* (4-хидроксициклофосфамид – основен алкилиращ метаболит, фосфорамидмустард, акролеин), които се екскретират с урината и имат улцерогенно действие върху уротела (особено на пикочния мехур). ▲ Освобождава алкилови радикали и свързва ковалентно двете вериги на ДНК. Освен това циклофосфамид действа имunosупресивно (намалява броя на имуноглобулиноносещите В-лимфоцити и повишава броя и активността на Т-лимфоцитите, които имат способността да разрушават туморните клетки).

Показания: В протоколи за лечение на лимфоцитни и миелоцитни левкемии, болест на Ходжкин, неходжкинови лимфоми, рак яйчниците, тестикуларни тумори, РМЖ, ДКРБД, невробластом, сарком на Юнг, рабдомиосарком при деца, остеосарком; аутоимунни заболявания (РА, псориазисна артропатия, системен *lupus erythematosus*, склеродермия, васкулити, нефрозен синдром, *myasthenia gravis*, атоимунна хемолитична анемия, грануломатоза на Вегенер); състояния преди алогенна костно-мозъчна трансплантация; имunosупресивна терапия след органна трансплантация.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: За *продължително лечение при възрастни и деца* ДД циклофосфамид варира от 3 до 6 mg/kg (еквивалентни на 120 до 240 mg/m² т.п.). За *периодично лечение* дозата е от 10 до 15 mg/kg (еквивалентни на 400 до 600 mg/m² т.п.) на интервали от 2 до 5 дни; за *високо дозирано периодично лечение* дозата циклофосфамид е от 20 до 40 mg/kg (еквивалентни на 800 до 1600 mg/m² т.п.) на интервали от 21 до 28 дни. Субстанцията във флаконите се разтваря с *ex tempore* с физиологичен разтвор (по 5 ml разтворител/100 mg циклофосфамид). Ако субстанцията не се разтвори веднага и напълно, се изчакват няколко минути. Полученият разтвор е подходящ за *много бавно венозно въвеждане*, но се препоръчва той да бъде разреден до 500 ml с разтвор на Рингер, физиологичен разтвор или 5% глюкоза, след което да се въведе под *форма венозна инфузия с продължителност от ½ до 2 h*. С инфузията се намалява възможността за развитие на НЛР, свързани със скоростта на въвеждане (лицев оток, цефалгия, назална конгестия, парене на скалпа).

Ако не се получи *терапевтичен ефект след инжектиране на първите 3 до 5 g циклофосфамид*, лечението се *прекратява*. Циклофосфамид се прилага *орално* след хранене за продължителна поддържаща терапия в ДД 100 до 200 mg. Пероралното приложение се използва също за лечение при овариални карциноми и като метакронна терапия.

Взаимодействия: Като ензимни индуктори барбитуратите засилват метаболизма на циклофосфамид и токсичните му ефекти, а ГКС поради ензимна инхибиция отслабват неговия терапевтичен ефект, защото той е предлекарство.

Нежелани реакции: *Чести* – повишена склонност от развитие на пневмонии и обостряне на пневмонии; бактериални, гъбични, вирусни (херпесни и др.), протозойни и паразитни инфекции; реактивиране на латентни инфекции (вкл. вирусен хепатит и/или туберкулоза), микрохематурия, хематурия и хеморогичен цистит, свързан с уротелотоксичния циклофосфамиден метаболит акролеин; умерено изразена алоpecia (като след спиране на терапията косата се възстановява напълно, а при 30% от пациентите *изразства къдрава коса*); миелосупресия, левкопения, неуропения (вкл. фебрилна); имunosупресия. *Редки* – остра миелоидна левкемия, остра промиелоидна левкемия, миелосодиспластичен синдром, вторични туморни карциноми на пикочните пътища, дехидратация, гърчове, обратими овулационни нарушения; рак на пикочния мехур. *Много редки* – задръжка на течности, хипонатриемия, анафилактичен шок, ДИК, тумор лизис синдром, септичен шок. *Донори на SH-групи* (напр. Mesna) се използват за *предотвратяване действието на акролеина* – основен уротелотоксичен метаболит на циклофосфамид и ифосфамид.

Противопоказания: Кахексия, анемии, тежко УБФ или УЧФ, брой на левкоцитите под $3,5 \cdot 10^3/l$ и на тромбоцитите под $120 \cdot 10^3/l$.

IFOSFAMIDE – INN (ATC код: L01AA06)

●**Holoxan®** (Baxter Oncology GmbH) – прах по 500, 1000 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Главният фармакологично активен метаболит на ифосфамида е 4-хидроксиифосфамид. Той има по-дълъг плазмен полуживот и по-мощна *противотуморна алкилираща активност* от 4-хидроксициклофосфамида (главен метаболит на циклофосфамида). Ифосфамид може да активира собствения си метаболизъм.

Показания: Саркоми, НДРБД, РМШ, при някои герминативноклетъчни тумори, във втора линия и т.нар. «спасителни» схеми при някои по-редки локализации.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Преди започване на терапията се определя изходният брой на левкоцитите. Пациентите трябва да са еуволемични и да получават не по-малко от 2000 ml допълнителна хидратация. Ифосфамид се инфузира еднократно

венозно в доза 150 до 200 mg/m² в продължение на 2 h. Повторна инфузия се прави след 6 седмици. При комедикация с други цитостатици ДД се намалява с 25 до 50%. *За да се намали рискът за увреждане на уротела, ифосфамид се комбинира винаги с Mesna (тиолов прекурсор).* Mesna може да се въвежда венозно като разтвор, смесен с този на ифосфамид, в доза 10 до 20% от неговата, последвана от две допълнителни дози в същия размер 4 и 8 h по-късно.

Взаимодействия: Нефро-, хемато- и невротоксичността на ифосфамида може да се усилят от цисплатин. Ифосфамид може да усили ефектите на СУП, варфарин* и др., както и да изостри радиодерматита. Ензимните индуктори фенобарбитал и фенитоин ускоряват неговия метаболизъм.

Нежелани реакции: Дозоограничаваща нефротоксичност (хеморагичен цистит); по-рядко – миелотоксичност (неутропения, тромбоцитопения, анемия), енцефалопатията. **Противопоказания:** Тежка миелосупресия, остър хеморагичен цистит, УБФ.

L01AB Алкилсулфонати

BUSULFAN – INN (АТС код: L01AB01)

● **Busulfan Fresenius Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology Plc) – концентрат за инфузионен разтвор 60 mg/10 ml във флакони (оп. 8 бр.). (1) Busulfan, последван от cyclophosphamide (BuCy2), е показан като условен режим преди стандартна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HPCT) при възрастни пациенти. (2) Busulfan, последван от cyclophosphamide (BuCy4) или melphalan* (BuMel), е показан като *условен режим преди стандартна трансплантация на HPCT* при педиатрични пациенти. Бусулфан има **PRC D** и **LRC L5**.

L01AC Етиленими

ТИОТЕПА – INN (АТС код: L01AC01)

● **Terpadina®** (Adienne S.r.l. S.U.) – прах 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ▲ Тиотепа е *цитотоксичен алкилиращ агент*. Той унищожава бързоделящи се клетки (туморни или прогениторни). Приложен преди трансплантация, тиотепа намалява значително риска от отхвърляне на трансплантанта.

Показания: Като *подготвително лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки* (при левкемия, таласемия или сърповидно-клетъчна анемия); по време на ХТ на солидни тумори, ако след завършване на ХТ е необходимо да се извърши трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки. Тиотепа може да се използва както за трансплантация на прогениторни клетки от донор, така също и за трансплантация на клетки, получени от собственото тяло на пациента.

Приложение: Дозировката на тиотепа зависи от типа на кръвното заболяване и вида на солидния тумор. При *възрастни* пациенти ДД варира от 120 до 481 mg/m². Тя се прилага под форма на венозна инфузия в 5 последователни дни преди трансплантацията на прогениторните клетки. При *деца* продуктът се прилага по същата схема в ДД от 125 до 350 mg/m². Инфузиите продължават от 2 до 4 h.

Нежелани реакции: Повишена чувствителност към различни инфекции, вкл. сепсис, токсичен шок синдром; левкопения, тромбоцитопения, фебрилна неутропения, панцитопения, гранулоцитопения, анемия; анорексия, хипергликемия; мукозити, вкл. хеморагичен цистит; graft-versus-host disease (когато трансплантираните клетки атакуват организма).

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, едновременно приложение с живи вирусни или бактериални ваксини, бременност, лактация.

L01AD Нитрозури

CARMUSTINE – INN (АТС код: L01AD01)

● **BiCNU®** (Eucare Pharma UK Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон плюс разтворител 3 ml в ампула или флакон (оп. по 1 бр.). ▼ Има t_{1/2} от 15 до 30 min. Около 30% до 80% от въведената доза се екскретира с урината в първите 24 h под форма на метаболити с алкилираща активност. Концентрацията на тези метаболити в ЦСТ представлява 15 до 30% в сравнение с плазмата. ▲ Алкилира и карбамоилира двете вериги на ДНК. Цитостатичният му ефект се проявява във фазата на клетъчно деление.

Рискова категория за бременност: D.

Показания: Болест на Hodgkin, малигнен астроцитом, метастатични мозъчни тумори (*кармустин преодолява ХЕБ*), меланом.

Приложение: Инфузира се еднократно венозно в доза 150 до 200 mg/m² в продължение на 2 h. Повторна инфузия се прави след 6 седмици. При комедикация с други цитостатици ДД се намалява с 25 до 50%.

Нежелани реакции: Гадене и много рядко повръщане (2 h след началото на инфузията), зачервяване на лицето и конюнктивите; белодробна фиброза (след обща доза 1 g/m²), БН, УЧФ.

L01AX Други алкилиращи противотуморни лекарства

DACARBAZINE – INN (АТС код: L01AX04)

●**Dacarbazin Teva® 200** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. 10 бр.). ▼ В организма се превръща в алкилиращи N-деметирирани метаболити. Метаболизмът му се ускорява от ензимни индуктори.

Показания: Злокачествен меланом, сарком на меките тъкани, болест на Ходжкин.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Съдържанието на 1 флакон (200 mg) *ex tempore* се разтваря с 20 ml стерилна двойно дестилирана вода. Инжектира се бавно венозно или след разреждане с физиологичен разтвор до обем 250–500 ml се инфузира венозно за около 30 до 60 min. При комбинирана терапия обикновено дакарбазин се прилага в доза 350 mg/m² на първия и 15-ия ден от всеки 28-дневен лечебен цикъл.

Взаимодействия: Миелосупресорите (хлорамфеникол, азатиоприн, циклоспорин, колхицини, пероксидазни инхибитори) могат да засилят токсичното действие на дакарбазин. При комедикация на последния с имunosупресори се засилват тяхното действие. Ензимните индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) могат да намалят терапевтичното действие на дакарбазин. Поради съществуваща опасност от кървене при лечението с дакарбазин, не се препоръчва приемането на НСПВЛ с антиагрегантно действие (ацетилсалицилова киселина, ибупрофен) за повлияване на ХТБ.

Нежелани реакции: Повдигане и повръщане, които обикновено се повлияват с рутинни антиеметици. При дакарбазинова монотерапия костно-мозъчната супресия е незначителна, но тя може да се окаже проблем при комбинирана. При i.v. въвеждане са наблюдавани болки по хода на вената, а в случай на екстравазация – некроза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към дакарбазин.

ТЕМОЗОЛОМИД – INN (АТС код: L01AX03)

●**Blastomat®** (Alvogen IP Co S.à.r.l.) – капсули по 100, 140 и 180 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Brastoryn®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Nogron®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Temozolomide Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули 100 mg (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Temozolomide Glenmark®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – капсули по 20 и 100 mg в полипропиленов флакон (оп. по 5 бр.) и капсули в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Temozolomide Sandoz®** (Sandoz GmbH) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ●**Temozolomide Sun®** (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ▼ Темозоломид има бърза СЧ абсорбция, T_{max} 0,5–1,5 h, СПП 10% до 20% и t_{1/2} 1,8 h. Той преминава ХЕБ, като в ЦСТ концентрацията му достига до 30% в сравнение с тази в плазмата. ▲ Темозоломид представлява *цитотоксичен алкилиращ агент*. В организма се превръща в активен метаболит – метил триазеноимидазол карбоксамид, който се свързва ковалентно с гуанина на 0⁶-та и N⁷-ма позиция и потиска биосинтеза на ДНК.

Показания: Глиобластом и анапластичен астроцитом, рецидивиращи или прогресиращи след проведена стандартна ХТ. Приложението се извършва при някои напреднали или неблагоприятни форми, успоредно с лъчелечението – т. нар. *съчетана лъчехимиотерапия*. При големи формации, както и при глиобластом след завършване на самостоятелното или съчетано лъчехимиолечение, се прилага адювантно (профилактично) лечение в рамките на 6 петдневни курса, по един петдневен курс седмично.

Приложение: Темозоломид се прилага перорално на гладно. Капсулите се поглъщат цели с чаша вода. Преди и след прилагане на препарата може да се приложи антиеметична терапия. Ако настъпи повръщане след приемането на темозоломид, същият ден не трябва да се приема втора доза. При *възрастни и деца над 3 г.*, нелекувани преди това с други лекарства, темозоломид се предписва в ДД 200 mg/m² в пет последователни дни и цикли от 28 дни. При болни, лекувани преди това с други противоракови лекарства, лечението по време на първия цикъл започва със 150 mg/m² темозоломид. Ако на ден I от следващия цикъл абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/1000$ ml и на тромбоцитите е $\geq 10 \times 10^9/1000$ ml, ДД се повишава на 200 mg/m². При болни с тежко УЧФ или УБФ е нужно намаляване на дозата на препарата.

Взаимодействия: Приложението на темозоломид с ранитидин не променя абсорбцията на алкилиращия агент. Приемането на последния след хранене обаче намалява неговата бионаличност с 33%. Комедикацията с валпроева киселина намалява сравнително слабо клирънса на темозоломид. Вероятно миелотоксичността на препарата се потенцира при едновременното му приложение с други химиотерапевтици.

Нежелани реакции: Гадене (в 43% от наблюдаваните клинични случаи) и повръщане (в 36%). Тези НЛР се овладяват със стандартната антиеметична терапия. Други НЛР включват: отпадналост (22%), обстипация (17%), главоболие (14%), анорексия (11%), кожни обриви (6%), сънливост (6%). При 2 до 5% от случаите се наблюдават астения, болки (вкл. абдоминални), замаяност, намаляване на т.м., диспнея, диспепсия, алоpecia, сърбеж, промени във вкуса, парестезии. Темозоломид има бързо обратим миелосупресиращ ефект. В 19% от пациентите е наблюдавана тромбоцитопения и в 17% – неутропения. Миелосупресията е най-силно проявена между 21-ия и 28-ия ден от началото на терапията. При *предозиране* (ДД >1 g/m²) е наблюдавана силно изразена неутропения и тромбоцитопения. Темозоломид е *ембриотоксичен и тератогенен агент*. При шестциклово проучване при плъхове е наблюдавана *онкогенна активност* на темозоломид, изразяваща се в развитие на различни неоплазми (карцином на гърдата, кожни тумори, базалноклетъчен аденом). Първите тумори са се развили 90 дни след започване на лечението. При кучета не е наблюдаван канцерогенен ефект, при хора – също. Темозоломид може да прояви *генотоксични ефекти при мъжете*. Затова мъже, лекувани с този препарат, не трябва да стават бащи най-малко 6 мес. след прекратяване на лечението. Поради развитие на отпадналост и сънливост способността за шофиране и работа с машини може да бъде намалена у болни, лекувани с темозоломид. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към темозоломид, неговите съставки

(лактоза, нишесте, винена киселина, желатина, титанов диоксид, натриев лаурилсулфат, пропилен гликол, амониев хидроксид, калиев хидроксид, железен оксид) и/или дакарбазин; тежка миелосупресия; бременност; лактация.

L01B Антиметаболити

☞ Представяват аналози на метаболити, участващи в синтеза на нуклеиновите киселини, които блокират по конкурентен механизъм. Предиизвикват т. нар. „летални синтети“. Освен противотуморна антиметаболитите притежават и имunosупресивна активност. Последната се проявява главно, ако те бъдат приложени по време на индуктивния период на имунния отговор за разлика от алкилаторите, които проявяват имunosупресивния си ефект 48 h след въвеждането на антигена. Те са S-фазово специфични лекарства, фолатни антагонисти и нуклеозидни аналози (пуринови и пиримидинови). Инхибират редица ензими. Антиметаболитите се инкорпорират в ДНК, блокирайки нейното удължаване и потискат ДНК и РНК синтеза.

L01BA Аналози на фолиева киселина

METHOTREXATE – INN (ATC кодове: L01BA01 и L04AX03)

● **Ebetrexat**[®] (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – инжекционен разтвор 1% съответно по 7.5 mg/0.75 ml, 10 mg/1 ml, 15 mg/1.5 ml и 20 mg/2 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4 и 5 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони); инжекционен разтвор 2% съответно по 7.5 mg/0.375 ml, 10 mg/0.5 ml, 12.5 mg/0.625 ml, 15 mg/0.75 ml, 22.5 mg/1.125 ml, 27.5 mg/1.375 ml и 30 mg/1.5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4, 5, 6, 12 и 30 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони). ● **Injexate**[®] (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 5% ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 4, 5, 6, 10, 12 и 24 бр.). ● **Jylamo**[®] (Therakind Ltd) – перорален разтвор с концентрация 2 mg/ml в бутилка от 60 ml (оп. 1 бр. с адаптор и дозироваща спринцовка от 10 ml). ● **Methoject**[®] (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – инжекционен разтвор 5% съответно по 7.5 mg/0.15 ml, 10 mg/0.20 ml, 12.5 mg/0.25 ml, 15 mg/0.30 ml, 17.5 mg/0.35 ml, 20 mg/0.40 ml, 22.5 mg/0.45 ml, 25 mg/0.50 ml, 27.5 mg/0.55 ml и 30 mg/0.60 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 и 24 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони). ● **Methoject Pen**[®] (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – инжекционен разтвор 5% съответно по 7.5 mg/0.15 ml, 10 mg/0.20 ml, 12.5 mg/0.25 ml, 15 mg/0.30 ml, 17.5 mg/0.35 ml, 20 mg/0.40 ml, 22.5 mg/0.45 ml, 25 mg/0.50 ml, 27.5 mg/0.55 ml и 30 mg/0.60 ml в предварително напълнени писалки, съдържащи предварително напълнена спринцовка с вградена инжекционна игла (оп. по 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 и 24 бр. с напоени със спирт тампони). ● **Methotrexate Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/ml във флакони по 5, 10 и 50 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Methotrexat Ebewe**[®] (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор съответно 500 mg/5 ml и 1000 mg/10 ml в стъклени флакони или в ампули (оп. по 1 бр.); таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 50 бр.). ● **Methotrexat Lachema**[®] (Pliva – Lachema A.S.) – инжекционен разтвор 20 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. 10 бр.). ● **Namaxir**[®] (Actavis Group PTC ehf) – инжекционен разтвор съответно 2.5 mg/1 ml, 7.5 mg/1 ml, 10 mg/1 ml и 15 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Nordimet**[®] (Nordic Group B.V.) – инжекционен разтвор съответно 7.5 mg/0.3 ml, 10 mg/0.4 ml, 12.5 mg/0.5 ml, 15 mg/0.6 ml, 17.5 mg/0.7 ml, 20 mg/0.8 ml, 22.5 mg/0.9 ml и 25 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 3,5 h и СПП 25%. С урината се екскретира в непроменен вид 85–100%/24 h от приложената ДД. ▲ Метотрексатът е *структурен аналог и конкурентен антагонист на фолиевата киселина*. Той потиска дихидрофолатредуктазата и нарушава превръщането на дихидрофолиевата киселина в тетрахидрофолиева киселина, участваща в биосинтеза на ДНК и РНК. Потиска растежа на костния мозък и малигнените неоплазми. Притежава също мощен имunosупресивен ефект, особено по отношение на реакциите от хуморален тип. Потиска и трансплантационния имунитет. Имunosупресивният му ефект се проявява след 6–8 h.

Показания: (1) Важно средство в комбинирания режим CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-FU) за лечение на РМЖ; хориокарцином; ОЛЛ, неходжкинов лимфом. (2) Поддържаща терапия на ОЛЛ при възрастни (3) Активен РА при възрастни. (4) Полиартритни форми на тежки остри ювенилни идиопатични артрити деца ≥ 3 г., ако отговорът към НСПВЛ е незадоволителен. (5) Тежки рекалцитратни инвалидизиращи форми на псориазис при неадекватен отговор към други видове терапия (фото-, PUVA-, ретиноидна); тежък псориаитичен артрит при възрастни. (6) Болест на Крон.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) За лечение на *онкозаболявания* метотрексат се прилага мускулно, венозно (опасност от шок!), венозно инфузионно или интратекално под форма на моно- или комбинирана терапия с хормони, фолиева киселина (за намаляване на токсичността) и др. Лечение с метотрексат се класифицира по следния начин: *нискодозова терапия* (ЕД под 100 mg/m² т.п.), *умеренодозова терапия* (ЕД от 100 до 1000 mg/m² т.п.) и *вискодозова терапия* (ЕД > 1000 mg/m² т.п.). Следните схеми на дозиране на метотрексат са примерни: а) Ниско и умеренодозова терапия при левкемия – един път седмично от 20 до 40 mg/m² т.п. венозно като поддържаща терапия; б) Вискодозова терапия при левкемия – един път седмично по 1500 mg/m² т.п. венозно (струйно или инфузионно); при деца ЕД варира от 1000 до 5000 mg/m² т.п. като венозна инфузия. в) Нискодозова и умеренодозова терапия с метотрексат при неходжкинов лимфом – 120 mg/m²/7 дни в комбинация с други цитостатици. г) Вискодозова терапия при неходжкинов лимфом – от 1500 до до 4000 mg/m²/7 дни венозно (струйно или инфузионно); при деца ЕД варира от 300 до 5000 mg/m² т.п. като венозна инфузия. д) нискодозова и умеренодозова терапия с метотрексат при РМЖ – 40 mg/m² т.п. венозно в комбинация с други цитостатици на ден 1-ви и 8-ми. е) При хориокарцином метотрексат се прилага венозно в доза 40 mg/m² т.п. през седемдневни или по-дълги интервали от време в комбинация с други цитостатици. ж) В случай на интратекална апликация максималната ЕД метотрексат е 15 mg при максималната концентрация 5 mg/ml. (2) При *възрастни* препаратите Ebetrexat и Methoject се прилагат подкожно, мускулно или венозно, за Methoject Pen само подкожно. При РА препоръчаната начална доза е 7.5

mg/седмично. При необходимост дозата може да се увеличи до 25 mg/седмично. По принцип дози над 20 mg/седмично се свързват със значително увеличаване на токсичността. Терапевтичният отговор се развива след около 4 до 8 седмици, след което дозата се намалява до най-ниската ефективна ПД. При деца над 3 г. метотрексат се инжектира само подкожно. При полиартритни форми на ювенилен идиопатичен полиартрит началната доза е 10 до 15 mg/седмично. При необходимост тя може да се повиши до 20 mg/седмично. (3) При псориазис лечението започва със 7.5 mg метотрексат/седмично. При необходимост дозата може да се увеличи до 30 mg/седмично. Терапевтичният отговор обикновено се развива след 2 до 3 седмици, след което дозата се намалява до най-ниската ефективна ПД. (4) При болест на Крон началната доза метотрексат е 25 mg/седмично. Терапевтичният отговор обикновено се развива след 8 до 12 седмици.

Предупреждения: ① Миелосупресивният ефект на метотрексата се предотвратява с калциев фолинат (вж. V03AF), приложен мускулно, струйно венозно (за 5–6 min) или венозно инфузионно. При i.v. апликация скоростта на въвеждане на препарата не трябва да превишава 160 mg/min поради наличие на калций. Като правило първата доза калциев фолинат за възрастен човек е около 15 mg (респ. 6–12 mg/m²). Тя трябва да бъде приложена в интервала между 12-ия и 24-ия час (най-късно 24-ия час) след започване на i.v. инфузия на метотрексат, ако дозата на последния е по-голяма от 500 mg/m². Същата ЕД калциев фолинат се прилага през 6-часови интервали в продължение на 72 h. След прилагането на няколко парентерални дози интензивната протективна терапия с калциев фолинат може да продължи с неговото орално приемане до края на периода от 3 дни или докато кръвната картина се нормализира. ② Мерките за осигуряване на бърза екскреция на метотрексата, като поддържане на висока диуреза и алкализирание на урината, са важна и неотменна част от интензивната протективна терапия с калциев фолинат. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез всекидневно измерване на серумния креатинин. Серумната концентрация на резидуалния метотрексат трябва да бъде измерено 48 h след започване на неговата i.v. инфузия. Ако нивото на резидуалния метотрексат превишава 0,5 микромола/литър, калциевият фолинат трябва да бъде прилаган допълнително през 6-часови интервали в продължение на 48 h, докато нивата на метотрексат станат по-ниски от 0,05 микромола/литър. Дозировката на калциевия фолинат трябва да се коригира съответно: на 15 mg/m² – при нива на метотрексата $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$; на 100 mg/m² – при нива на метотрексата $\geq 1 \mu\text{mol/l}$; на 200 mg/m² – при нива на метотрексата $\geq 2 \mu\text{mol/l}$.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, главоболие, тромбоцитопения с повишена склонност към кръвоизливи, анемия, левкопения, намаляване устойчивостта към инфекции, конюнктивит, отит, язвени поражения на устната лигавица, алопеция; нефро-, хепато- и миелотоксичност. Миелосупресивният му ефект се предотвратява с фолиева киселина (i.m.), инжектирана не по-късно от 72 h след метотрексата, респ. с Leucovorin. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко чернодробно увреждане, КК < 20 ml/min, хипоплазия на костния мозък, туберкулоза, СПИН, язви на устната кухина, активна пептична язва, бременност, кърмене, едновременно ваксинация с жива ваксина.

PEMETREXED – INN (ATC код: L01BA04)

● **Alimta®** (Eli Lilly Export S.A.) – прахообразна субстанция 500 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Pemetrexed Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони с вместимост съответно по 4, 20 и 40 ml (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Alvogen®** (Alvogen IP Co. S.ar.l.) – прахообразна субстанция от 500 и 1000 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Fresenius Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – прахообразна субстанция от 500 и 1000 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Heaton®** (Heaton k.s.) – лиофилизиран прах 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Pemetrexed Hospira®** (Hospira UK Ltd) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Lilly®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – прах 100 и 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Medac®** (Medac GmbH) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Sandoz®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – прах 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Teva®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – лиофилизиран прах по 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – лиофилизиран прах 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **TrixiD®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▼ Има СПП около 81%, ограничен чернодробен метаболизъм и уринна екскреция в непроменен вид 70–90%. Общият му системен клирънс е 91,8% ml/min, а t_{1/2} при НБФ (КК 90 ml/min) е 3,5 h. ▲ Пеметрексед инхибира ензимите тимидилатсинтаза, дихидрофолатредуктаза и глицинамид-рибонуклеотид-формил трансфераза, които са ключови фолатно зависими ензими в биосинтеза на тимидин и пуринови нуклеотиди. По този механизъм се нарушават фолатно зависими метаболитни процеси, играещи важна роля при клетъчната репликация. Pemetrexed се транспортира в клетката посредством редуциран фолатен пренос или чрез транспортната система на мембранния фолатно свързващ протеин. В клетките той бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматна форма от ензима фолилполиглутамат синтаза. Полиглутаматната форма се задържа в клетките и е дори по-мощен инхибитор на тимидилат синтазата и глицинамид-рибонуклеотид-формил трансферазата. Полиглутаматията е време- и концентрация-зависим процес, който се осъществява предимно в туморните клетки и в по-малка степен – в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишено вътреклетъчен полуживот, чрез което се удължава действието на лекарствения продукт в малигнените клетки.

Показания: (1) В комбинация с цисплатин пеметрексед е показан за лечение на неподлежащ на резекция *малигнен плеврален мезотелиом* при пациенти, на които до момента не е прилагана ХТ. (2) В комбинация с цисплатин пеметрексед е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен *НДРБД* (с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология при пациенти, чието заболяване не прогресира непосредствено след ХТ на основата на платинови координационни комплекси). (3) За *монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД* (с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология).

Приложение: *Pemetrexed e in vitro несъвместим с разтвори на Рингер*. Всеки флакон, съдържащ 500 mg pemetrexed disodium, трябва да бъде разтворен с 20 ml физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 25 mg/ml pemetrexed. Физиологичният разтвор се добавя бавно към флакона, който се разклаща внимателно, докато прахът се разтвори изцяло. Преди венозната инфузия, приготвеният изходен разтвор на Alimta трябва да бъде допълнително разреден със 100 ml физиологичен разтвор без консервант. Химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор е доказана в продължение на 24 h при 2 до 8 °C. От микробиологична гледна точка обаче, продуктът трябва да бъде използван веднага. Всяко неизползвано съдържание на флакона трябва да бъде изхвърлено. *Препаратът трябва да бъде прилаган веднъж на 21 дни*. При малигнен плеврален мезотелиом препоръчаната доза Alimta е 500 mg/m² под форма на i.v. инфузия с продължителност над 10 min, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчаната доза cisplatin е 75 mg/m², също под форма на i.v. инфузия с продължителност над 2 h, като тя трябва да започне приблизително 30 min след завършване на инфузията с pemetrexed, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл. Пациентите трябва да бъдат хидратирани преди и/или след получаване на cisplatin. С цел да се намали честотата и тежестта на кожните НЛР, в деня преди, в деня на и деня след приложение на Alimta трябва да бъде даден ГКС, еквивалентен на 4 mg dexamethasone, приложен орално 2 пъти на ден. За да се намали токсичността на препарата, пациентите трябва също да получават добавки от витамини, вкл. орално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 mcg/24 h) всекидневно. Необходимо е най-малко 5 дози фолиева киселина да бъдат приети през седемте дни преди първата доза Alimta и приемът на фолиева киселина трябва да продължава по време на пълния лечебен курс и 21 дни след последната доза Alimta. Пациентите трябва също да получат цианкобаламин (1 mg i.m.) през седмицата, преди първата доза Alimta и след това на всеки трети цикъл. Последваща инжекция цианкобаламин може да бъде направена в същия ден, в който се инфузира Alimta. Определянето на дозата в началото на всеки последващ 21-дневен цикъл е в зависимост от понижаването на броя на кръвните клетки или на максималната нехематологична токсичност от предходния цикъл на лечение. Лечението може да бъде забавено, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си като се използват данните в таблици L1–6, които се отнасят за Alimta, използвана самостоятелно или в комбинация с Cisplatin.

Таблица L1. Коригиране на дозата Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – хематологична токсичност

Понижение на абсолютния брой на неутрофилите <500/mm ³ и спад на тромбоцитите ≥ 50 000/mm ³	75% от предишната доза (за двата продукта)
Понижение на тромбоцитите ≤50 000/mm ³ , независимо от спада на абсолютния брой на неутрофилите	50% от предишната доза (за двата продукта)

В случай, че пациентите развият нехематологична токсичност (с изключение на невротоксичност или с изключение на 3-та степен покачване на трансаминазите), Alimta не трябва да се прилага до достигане на по-малки или равни стойности, на тези преди започване на лечението. Лечението трябва да бъде подновено в съответствие с данните на табл. L2.

Таблица L2. Коригиране на дозата на Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – нехематологична токсичност

Критерии	Доза на Alimta (mg/m ²)	Доза на Cisplatin (mg/m ²)
3-та или 4-та степен токсичност, с изключение на мукозит	75% от предишната доза	75% от предишната доза
Всяка диария, изискваща хоспитализация (независимо от степента) или степен 3 или 4 диария	75% от предишната доза	75% от предишната доза
Степен 3 или 4 мукозит	50% от предишната доза	100% от предишната доза

В случай, че се прояви невротоксичност, препоръчаното коригиране на дозата на Alimta и Cisplatin е документирано в табл. L3. Пациентите трябва да прекъснат лечението, ако се наблюдава 3-та или 4-та степен невротоксичност.

Таблица L3. Коригиране на дозата на Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – невротоксичност

Общи критерии за токсичност	Доза на Alimta (mg/m ²)	Доза на Cisplatin (mg/m ²)
0–1	100% от предишната доза	100% от предишната доза
2	100% от предишната доза	50% от предишната доза

Лечението с Alimta трябва се преустановява, ако пациентът има някаква хематологична или нехематологична токсичност от степен 3 или 4, след намаление на две дози (с изключение на повишаване на плазмените нива на трансаминазите от 3-та степен) или незабавно, ако се наблюдава степен 3 или 4 невротоксичност. Alimta не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 г., тъй като не е установена нейната безопасност и ефективност. При възрастни пациентите с КК ≥ 45 ml/min не се налага адаптиране на дозата. Има недостатъчно данни за употребата на pemetrexed

при пациенти с КК под 45 ml/min; затова употребата му не се препоръчва. Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT), или общия билирубин и фармакокинетиката на remetrexed.

Пациентите, получаващи Alimta, трябва да бъдат мониторирани преди всяка доза по отношение на ПКК, вкл. диференциално броене и брой тромбоцити. Данните от периодичните кръвни биохимични тестове трябва да бъдат събирани и обобщавани, за да се оценят бъбречната и чернодробна функции. Абсолютният брой на неутрофилите трябва да бъде $\geq 500/\text{mm}^3$ и тромбоцитите трябва да бъдат $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ преди започване на всеки цикъл. Pemetrexed може да потисне функцията на костния мозък, което се манифестира с неутропения, тромбоцитопения и анемия. Миелосупресията обикновено е дозолимитираща токсичност. По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за миелосупресия по време на химиотерапията и Alimta не трябва да се прилага на пациентите, докато абсолютният брой на неутрофилите не стане $\geq 1500/\text{mm}^3$, а броят на тромбоцитите не достигне $\geq 100\,000/\text{mm}^3$. Намалението на дозата през последващите цикли се основава на понижаването на абсолютния брой на неутрофилите, на броя на тромбоцитите и на максималната нехематологична токсичност, наблюдавани през предишния цикъл. Пациентите, лекувани с Alimta трябва да бъдат съветвани да приемат фолиева киселина и vitamin B₁₂, като профилактична мярка за намаляване на НЛР. Претретирането с dexamethasone (или негов еквивалент) може да намали честотата и тежестта на кожните НЛР. Пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност (КК от 45 до 79 ml/min) трябва да избягват прием на НСПВЛ с кратък елиминационен полуживот най-малко поне 2 дни преди, в деня, и поне 2 дни след приложение на remetrexed. Всички пациенти, подходящи за лечение с Alimta, трябва да избягват прием на НСПВЛ с продължително време на полуелиминиране за поне 5 дни преди, в деня, и поне 2 дни след приложение на remetrexed. Alimta може да причини умора и пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини без опора, ако се прояви тази реакция.

Взаимодействия: Pemetrexed се елиминира предимно непроменен през бъбреците, в резултат на ГФ и тубулна секреция; комедикацията с нефротоксични продукти (напр. пробенецид*, НСПВЛ, аминоксиди) може да забави неговия клирънс. Ако съвместното приложение на НСПВЛ е наложително, болните трябва да бъдат внимателно наблюдавани за миелосупресия и СЧ токсичност. Ацетилсалициловата киселина в дози до 325 mg/6 h не повлиява фармакокинетиката на remetrexed. Фармакокинетиката на remetrexed не се повлиява при едновременно приложение с cisplatin и carboplatin. Пероралната фолиева киселина и инжектирането на цианокобаламин мускулно също не повлияват фармакокинетиката на remetrexed.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, stomatitis, фарингит, анорексия, диария/запек, диспепсия, обща умора, дехидратация, сензорна невропатия, намаление на КК, кожни обриви, alopecia. Клинично значими токсични НЛР се срещат при 1 до 5% от пациентите, които са лекувани с комбинацията remetrexed и cisplatin; те включват: повишени плазмени концентрации на AST, ALT и GGT, инфекции, хиперпирексия, фебрилна неутропения, БН, болка в гръдния кош, и уртикария; по-рядко се наблюдават сърдечна аритмия и двигателна невропатия. При **предозиране** се наблюдават: неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват: супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения, анемия, инфекции със или без фебрилитет, диария, мукозит. В случай на подозирано предозиране, пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на ПКК и ако е необходимо могат да получат поддържащо лечение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към remetrexed или към някое от помощните вещества (mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide), бременност, кърмене.

L01BB Пуринови аналози

CLADRIBINE – INN (ATC код: L01BB04)

● **Litak®** (Haupt Pharma GmbH) – инфузионен разтвор 10 mg/5 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ▼ Кладрибин преминава през ХЕБ и концентрациите му в ликвора достигат до 38% от тези в плазмата. ▲ Кладрибин е *аналог на дезоксиаденозина*. Той потиска синтеза и възстановяването на ДНК, като предизвиква разкъсвания на нейната молекула. Действа върху делящи се и неделящи се миелоидни левкемични клетки, моноцити и лимфоцити.

Показания: Косматоклетъчна левкемия, остра миелогенна левкемия у деца и възрастни, лимфоми и лимфопролиферативни заболявания.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Кладрибин се назначава най-често в ДД 0,1 mg/kg под форма на продължителна i.v. инфузия и лечебни курсове с продължителност 7 дни. Друга схема за приложението му е по 0,14 mg/kg/24 h в двучасови i.v. инфузии в продължение на 5 дни.

Нежелани реакции: Треска, анемия, тежки опортюнистични инфекции с намаляване на CD4+ лимфоцитите (поради имunosupресивно действие), дозоограничаваща миелосупресия (неутропения и лимфопения). **Противопоказания:** Тежка БН, свръхчувствителност към кладрибин.

FLUDARABINE – INN (ATC код: L01BB05)

● **Fludara®** (Genzyme Europe BV) – лиофилизиран прах 50 mg за инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 10 ml (оп. 5 бр.). ● **Fludara Ora®** (Genzyme Europe BV) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 15 и 20 бр.). ● **Fludarabine Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор 50 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Fludarabine Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах 50 mg за инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.); концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор 50 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ▲ Флударабин е *флуориран аналог на цитарабина*. В плазмата се дефосфорилира и прониква в туморните клетки, където се превръща в активен трифосфат, потискащ синтеза на ДНК.

Показания: За начална химиотерапия на рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза, нискостепенни неходжкинови лимфоми, новодиагностицирани хронични лимфоцитни левкемии. Началното лечение с флударабин може да стартира само при пациенти с напреднала В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза – стадий III/IV по Rai (Binet C) или пациенти в I/II стадий по Rai (Binet A/B), ако са налице, свързани със заболяването симптоми (загуба на т.м., значителна уморяемост, нощни изпотявания, треска), влошаваща се костно-мозъчна недостатъчност, масивна или прогресивна хепатоспленомегалия или лимфаденопатия, увеличение на лимфоцитите в периферната кръв с повече от 50% за период от 60 дни или ако се очаква удвояване на лимфоцитите за време по-малко от 12 мес.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) На възрастни флударабин се прилага в ДД от 20 до 30 mg/m² в 5 последователни дни под форма на *венозна инфузия* с продължителност 30–120 min. Лечебните курсове могат да се повтарят през 28 дни. Подобрене се наблюдава след 2–3 курса. Оралната ДД флударабин съответства на 1,6 пъти препоръчаната венозна инфузионна доза. (2) При пациенти над 70 г. с КК от 30 до 70 ml/min ДД флударабин трябва да се намали с 50% при непрекъснат контрол на ПКК за оценка на токсичността.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, анорексия, стоматит, диария, констипация; рядко – алоpecia, кожни обриви, невротоксични прояви (централни и периферни), задых; дозоограничаваща миелотоксичност. Флударабин намалява броя на Т-лимфоцитите (CD4+ и CD8+), което създава риск за развитие на опортюнистични инфекции.

Противопоказания: Тежка миелосупресия, данни за свръхчувствителност към флударабин.

MERCAPTOPURINE – INN (АТС код: L01BB02)

● **Xaluprine®** (Nova Lab. Ltd) – перорална суспензия 2% 100 ml в бутилки (оп. 1 бр. с градуирана мерителна спринцовка с обем 5 ml). ▼ Оралната бионаличност на меркаптопурин е ниска (около 16%) поради екстензивен първопасажен чернодробен метаболизъм, а елиминационният му полуживот е кратък (90 min). В организма меркаптопурин се превръща в активни 6-тиогуанин *метабити*, които блокират *синтезата на пурини*. Тиоприн метилтрансферазата инактивира меркаптопурин. ▲ Тиогуаниновите *метабити* на меркаптопурин *блокират синтеза на пурини*. *Съществува кръстосна резистентност между 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин*.

Показания: ОЛЛ при деца, подрастващи и възрастни.

Приложение: В зависимост от фазата на лечението, началната или таргетната ДД обикновено варира от 25 до 75 mg/m² т.п. При пациенти с намалена или липсваща тиоприн метилтрансфераза се използват по-ниски дози. Преди употреба флаконът трябва да се разклати най-малко в продължение на 30 s.

Нежелани реакции: Вторична левкемия и миелодисплазия, миелосупресия, левкопения и тромбоцитопения, анемия, артралгия, кожен обрив, фебрилитет, оток на лицето, анорексия, хипогликемия, стоматит, повръщане, диария, разязвяване на устната и/или чревната мукоза, алоpecia, преходна олигоспермия, жлъчен застои, хепатална некроза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, ваксиниране с ваксина против жълта треска.

L01BC Пиримидинов аналози

CAPECITABINE – INN (АТС код: L01BC06)

● **Bionoda®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Capecitabine Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Capecitabine Cipla®** (Cipla UK Ltd) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 10 и 120 бр.). ● **Capecitabine Fair-Med®** (Fair-Med Healthcare GmbH) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 500 бр.). ● **Capecitabine Glenmark®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Capecitabine Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90 и 100 бр.). ● **Capecitabine Zentiva®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 60 бр.). ● **Capeda®** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. по 120 бр.). ● **Coloxet®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 150, 300 и 500 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Ecansya®** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки 150 mg (оп. 30, 60 и 120 бр.). ● **Xalvobin®** (Alvogen IP Co. S. à r.l.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 60 бр.). ● **Xeloda®** (F.Hoffmann-La Roche Inc) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Vopecidex®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 10, 30, 60 и 120 бр.). ▲ Капецитабин е *пиримидинов аналог, предлекарство*, което се превръща в цитотоксичното производно *5-флуороурацил* (5-FU). Крайният ензим от тази каскада – ангиогенната тимидинфосфорилаза, се намира в до 100 пъти по-високи концентрации в солидните тумори отколкото в нормалните тъкани. По този механизъм се намалява контактът на здравите тъкани с 5-FU.

Показания: За монотерапия (много рядко) при *метастатичен КРК*, а по-често в комбинация с оксалиплатин или иринотекан; монотерапия при жени с РМЖ (преди лечение с таксани). В комбинация с доцетаксел – при авансирал или метастичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксична ХТ (предходното лечение трябва да е включвало антрациклин и то само при жени с бързо растящи висцерални метастази и запазено кръвотворене); монотерапия при пациенти с *локално авансирал или метастатичен РМЖ*, при които ХТ с таксани или антрациклини е била неуспешна (или антрациклиновото лечение е противопоказано).

Приложение: Препоръчаната доза капецитабин под форма на монотерапия е 1250 mg/m² два пъти на ден (сутрин и вечер), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни пауза. Таблетките трябва да се поглъщат с вода в първите 30 min след хранене. При комбинирана терапия препоръчаната доза капецитабин е до 1000 mg/m² два пъти на ден (сутрин и вечер) в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни почивка. При комбиниране със 75 mg/m² docetaxel, приложен под форма на едночасова венозна инфузия през интервали от 21 дни, капецитабин се прилага в доза 900 mg/m² два пъти на

ден. Преди инфузията на docetaxel пациентите трябва да получат подходяща премедикация. Лечението се прекратява, в случай на прогресия на заболяването или проява на непоносима лекарствена токсичност.

Взаимодействия: Пациенти, подложени на кумаринова антикоагулантна терапия, подлежат на регулярно мониториране за настъпили промени в коагулацията. Капецитабин повишава плазмените нива на фенитоина. Токсичността, предизвикана от капецитабин, се контролира чрез адекватно симптоматично лечение, намаляване на ДД или спиране на лечението. Не се препоръчва комедикация с алопуринол поради отслабване на терапевтичната ефективност на капецитабин.

Нежелани реакции: Диария, повдигане, повръщане, абдоминални болки, стоматит, ксеростомия, флатуленция, incontinentia alvi (но понякога – констипация); палмаро-плантарна еритродизестезия (синдром "ръка-крак"), дерматит, алоpecia, ксеродермия, еритематозен обрив, кожна хиперпигментация, сърбеж, локализирана екسفолация; отпадналост и лесна уморяемост, фебрилитет, летаргия, астения; главоболие, парестезия, безсъние, хиперестезия, конфузия, атаксия, дизартрия, нарушения в равновесието и координацията; отоци на долните крайници, болки в гръдния кош, angina pectoris, ОМИ, СН, сърдечен арест, кардиомиопатия, тахикардия, SV аритмии; жълтеница, ЧН, холестатичен хепатит; намаление на хемоглобина, неутропения, тромбоцитопения; хипербилирубинемия, хипергликемия; дехидратация, сълзотечение, епистаксис, артралгия, депресия, немотирана кашлица. Възможно е развитие на НЛР, свързани с миелотоксичността като локални и фатални системни инфекции, сепсис. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към капецитабин или някоя от неговите съставки; деца под 18 г.; бременност, кърмене; КК под 30 ml/min; тежка левкопения, тежко увреждане на черния дроб, лечение със sorivudine* или неговите аналози (brivudine и др.).

CYTARABINE – INN (АТС код: L01BC01)

● **Alexan®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 50 mg/ml по 10 ml (= 500 mg), 20 (= 1000 mg) и 40 ml (= 2000 mg) в ампули (оп. по 1 бр.). ● **Cytarabine Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционни или инфузионни разтвори съответно по 100 mg/1 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 500 mg/100 mg/5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 1000 mg/10 ml (оп. 1 бр.) и 2000 mg/20 ml (оп. 1 бр.). ● **Cytarabine Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционни разтвори в ампули по 40 mg/2 ml (оп. 10 бр.), 100 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 1000 mg/20 ml (оп. 1 бр.) и 4000 mg/80 ml (оп. 1 бр.). ▲ Цитарабин е антиметаболит на пиримидина с цитоксично и имunosупресивно действие.

Показания: «Спасителни» схеми при пациентки с РМШ, претретирани с множество курсове; малигнен тимом в комбинация; тумори в най-ранна детска възраст; остри миелоидни левкемии; изострени хронични левкемии; лимфогрануломатоза (III и IV ст.); лимфосарком.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Цитарабин се инжектира бавно *венозно, венозно инфузионно или подкожно* в доза, съответна на комбинацията, в която най-често се прилага. Монотерапията с него е на практика казуистика. ① *Индукция на ремисия чрез продължително индукционно лечение:* а) Струйно венозно цитарабин се въвежда в ДД 2 mg/kg в продължение на 10 дни при ежедневен контрол на ПМК. При липса на противолевкемичен ефект ДД може да бъде повишена до 4 mg/kg. б) 24-часова венозна инфузия на цитарабин в доза 0,5 до 1 mg/kg. След 10 дни според степента на токсичността ДД може да се повиши на 2 mg/kg. ② *Индукция на ремисия чрез периодически индукционно лечение:* а) Струйно венозно продуктът се въвежда в доза от 3 до 5 mg/kg в 5 последователни дни. След 2 до 9 дни се провежда следващата серия. Продължава се до получаване на клиничен отговор или проява на токсичност. б) 24-часова инфузия на цитарабин в доза от 100 до 200 mg/m² в продължение на 5 до 7 дни, в комбинация с други цитостатици. Допълнителни цикли са възможни през интервали от 2-4 седмици. ③ *Поддържаща терапия:* а) Цитарабин се прилага струйно венозно или се инжектира подкожно в доза 1 mg/kg един или два пъти седмично. б) Непрекъсната 5-дневна i.v. инфузия на цитарабин в доза от 100 до 200 mg/m² през интервали от 30 дни като моно- или комбинирана ХТ.

Нежелани реакции: Увреждане на костния мозък, УЧФ, гадене, повръщане, втрисане, анорексия, хиперурикемия, артралгия, алоpecia, флебит. **Противопоказания:** Бременност, чернодробни заболявания.

FLUOROURACIL – INN (АТС код: L01BC02)

● **Fluorouracil Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 50 mg/ml във флакони по 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 20 ml (оп. 1 бр.) и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **5-Fluorouracil Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.) и ампули (оп. 5 бр.); 500 mg/10 ml във флакони (оп. 1 бр.) и ампули (оп. по 5 и 10 бр.); 1000 mg/20 ml във флакони (оп. 1 бр.); 2500 mg/50 ml във флакони (оп. 1 бр.) и 5000 mg/100 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Fluorouracil Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 50 mg/ml 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.) и 20 ml във флакони (оп. 1 бр.).

▼ Флуороурацил (5-FU) има t_{1/2} около 16 min. От 7 до 20% от приложената ДД препарат се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Той е *предлекарство* – антиметаболит на пиримидина. В туморните клетки 80–90% от приложената доза се превръща в активния метаболит 5-флуоро-2-дезоксифлуоридинова киселина, която инхибира тимидилатсинтазата, и води до получаване на лъжливи нуклеотиди. Препаратът потиска по-силно синтеза на ДНК и по-слабо – на РНК.

Показания: *Венозно инфузионно* и болусно, най-често в комбинации при карцином на колона, ректума, стомаха, панкреаса и млечната жлеза.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: ① При *монотерапия* флуороурацил се инжектира *венозно капково* в доза 480 mg/m² т.п. (12 mg/kg т.м.), разреден в 500 ml 5% разтвор на глюкоза или физиологичен разтвор. Разреденият разтвор се инфузира със скорост 40 k/min в продължение на 4 h. МДД 5-FU е 800 mg. Според една от стандартните схеми се препоръчват 5 инфузии, проведени в 5 последователни дни и схемата е наречена на името на Американската клиника Майо. Приложението през

седмица вече не се прилага, а се използват схеми по 48-часови непрекъснати вливания в комбинация с калциев фолинат и иринотекан – ФОЛФИРИ през 15 дни или през същия интервал 5-FU, калциев фолинат и оксалиплатин – ФОЛФОКС. Тези схеми могат да се редуват. Схемата, съдържаща оксалиплатин, се използва и за профилактична, адювантна ХТ при радикално оперирани пациенти с по-висок риск, а калциевият фолинат е задължителен за почти всички схеми с 5-FU, както адювантни, така и лечебни. Ако не се появят белези на интоксикация, на 6-ия, 8-ия, 10-ия и 12-ия ден 5-FU се инфузира в два пъти по-малка ДД (6 mg/kg). Не се прилага 5-FU на 5-ия, 7-ия, 9-ия и 11-ия ден. Лечението трябва да се прекрати в края на 12-ия ден, дори ако не се проявят токсични явления. Курсовата доза 5-FU е 3–5 g. Ако препаратът се понася добре, посочената схема на лечение и дозировка се повтаря през интервали от 30 дни. Някои пациенти получават от 9 до 45 курса в продължение на 12 до 60 мес. ② В комбинация с калциев фолинат за лечение на метастатичен КРК. Често използвана при възрастни и ПНВ е т. нар. схема веднъж месечно: един път месечно в продължение на 5 последователни дни калциевият фолинат се прилага bolus i.v. в ДД 20 mg/m² (или под форма на двучасова инфузия в доза 200 mg/m²), непосредствено последван от 5-FU (375 или 425 mg/m²). Броят на едномесечните цикли (през първите 5 дни от които се прилага комбинацията Leucovorin/5-FU) се определя от онкотерапевта. По време на лечението ПКК на пациента се изследва не по-рядко от три пъти в седмицата, а при поява на първите признаци за потискане на кръвотворенето – ежедневно.

Нежелани реакции: Потискане на хемопоезата, диария, улцерозен стоматит, повръщане, дерматит и алопеция. Потискането на кръвотворенето може да се настъпи по време на лечението или 8 до 14 дни след него. Прилагането на препарата се прекратява при първите токсични признаци (диария, повръщане, улцерозен стоматит) и при понижаване на броя на левкоцитите под 3.10³/l, а на тромбоцитите под 100.10³/l. **Противопоказания:** Терминални стадии на заболяванията, кахексия, силно УЧФ и/или УБФ, намален брой на левкоцитите под 4.10³/l и на тромбоцитите под 150.10³/l. След лъчева терапия или след прилагане на други противоракови средства флуороурацил се прилага след интервал от 1 до 1,5 мес. при напълно възстановена ПКК.

GEMCITABINE – INN (ATC код: L01BC05)

●**Dercin**[®] (EGIS Pharmaceuticals PLC) – прах за получаване на инфузионен разтвор по 200 и 1000 mg във флакони с вместимост съответно по 10 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gembin**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml, 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcit**[®] (Фрезениус Каби България ЕООД) – прах съответно по 200, 1000, 1500 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Accord** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/ml съответно по 200 mg/2 ml, 1000 mg/10 ml, 1500 mg/15 ml и 2000 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml, 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine CSC**[®] (CSC Pharmaceuticals Handles GmbH) – прах по 200 и 1000 mg в стъклени флакони с вместимост съответно по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Ebewe**[®] (Ebewe Pharma GmbH) – прах по 200 и 1000 mg в стъклени флакони с вместимост съответно по 10 и 50 ml (оп. по 1 и 5 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml съответно по 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml и 1000 mg/100 ml в стъклени флакони (оп. по 10 бр.). ●**Gemcitabine Hospira**[®] (Hospira UK Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 38 mg/ml съответно по 200 mg/5.3 ml, 1000 mg/26.3 ml и 2000 mg/52.6 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Mylan**[®] (Mylan S.A.S.) – прах по 200, 1000 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 10, 50 и 100 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ●**Gemcitabine Pharma Resources**[®] (Pharma Resources GmbH) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Polpharma**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 10 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Strides**[®] (Strides Arcolab International Ltd) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ●**Gemcitabine Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml и 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Gitrabin**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има t_{1/2} 42–94 min. ▲ Гемцитабинът действа в S-фазата на клетъчния цикъл. Инхибира рибонуклеотид редуктазата и ДНК-полимеразата, индуцира апоптозата.

Показания: В комбинация с цисплатин гемцитабин е показан като първи избор за химиотерапия на локално авансирал (иноперабилен – IIIA или IIIB стадий) или метастатичен (IV стадий) НДКБД; палиативна терапия на недребноклетъчен белодробен карцином; локално напреднал или метастатичен панкреатичен аденокарцином; панкреатичен аденокарцином, рефрактерен на 5-FU; напреднал карцином на пикочния мехур (IV стадий с инвазия в гладката мускулатура с или без метастази) в комбинация с цисплатин; неоперабилен, локално рецидивиращ или метастазирал рак на гърдата в химиотерапевтични протоколи с паклитаксел при пациентки, развили повторно растеж след адювантна/неадювантна химиотерапия (преди тази химиотерапия трябва да се включи антрациклинов антибиотик, ако няма противопоказания); лечение на рецидивиращ епителиален сарцинома ovarii в комбинация с карбоплатин у пациентки, получили рецидив най-малко 6 мес. след основната терапия с платина.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Единственият разрешен разтворител за разтавяне на гемцитабиновия лиофилизат е 0.9% инжекционен разтвор на натриев хлорид. Не се препоръчва смесването на препарата с други лекарствени средства при неговото разтавяне. В концентрации по-високи от 38–40 mg/ml гемцитабин може да се разтвори непълно и те трябва да се избягват. ① При карцином на пикочния мехур препоръчваната доза гемцитабин е 1000 mg/m², инфузирана венозно за 30 min, на ден 1-ви, 8-ми и 15-ти от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се назначава

в доза 70 mg/m² на ден 1-ви и 2-ри от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. В зависимост от степента на проявена токсичност дозата може да се намали в рамките на един цикъл. ② При *НДКБД* се назначава в доза 1000 mg/m² в 30-минутна *венозна инфузия*, веднъж седмично в три последователни седмици. След една седмица цикълът се повтаря, като дозата може да се намали при токсични прояви. ③ При *рак на панкреаса* се прилага същата доза веднъж седмично в продължение на не повече от седем седмици, като след едноседмична пауза същата доза се прилага веднъж седмично всеки три седмици от месеца. ④ При *РМЖ* се прилага паклитаксел в доза 135 mg/m², аплициран като 180-минутна венозна инфузия, последван от гемцитабин (1000 mg/m²) под форма на 30-минутна инфузия на всеки 21 дни. Преди започване на лечението пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите не по-малък от 1500 x 10⁶/l. ⑤ При *карцином на яйчника* гемцитабин се инфузира венозно в различни дози, както под формата на монотерапия, така и в различни комбинации. Например 1000 mg/m² за 30 min, на ден 1-ви и 8-ми от всеки 28-дневен цикъл. След гемцитабин се назначава карбоплатин на ден 1-ви в съответствие с таргетната площ под AUC.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, запек, грипоподобни явления, периферни отоци, миелосупресия.
Противопоказания: Свръхчувствителност към гемцитабин, бременност, кърмене.

TEYSUNO® (АТС код: L01BC53) (Nordic Pharma; Новус ЕООД) – твърди капсули (оп. по 42 и 84 бр.), съдържащи: 15 mg tegafur, 4.35 mg gimeracil и 11.8 mg oteracil (оп. по 42 и 84 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: В съчетание с цисплатин при възрастни с *рак на стомаха в напреднал стадий*.

Приложение: Стандартната доза Teysuno (в съчетание с цисплатин) е 25 mg/m² орално (изчислена по отношение съдържанието на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в продължение на 21 дни, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен курс). Този цикъл се повтаря на всеки 4 седмици. Препоръчваната доза цисплатин е 75 mg/m², въведен под форма на венозна инфузия един път на всеки 4 седмици.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някои от активните компоненти, анамнеза за тежки НЛР при лечение с флуоропиридинови, дефицит на дихидропиридин дехидрогеназа, тежка миелосупресия, пациенти на хемодиализа, комедикация с флуоропиридинови или бривудин, увреждане на бъбреците и слуховия нерв, потискане на костно-мозъчната функция, бременност, кърмене.

TRIFLURIDINE & TIPIRACIL (АТС код: L01BC59)

● **Lonsurf® 15 mg/6,14 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 20, 40 и 60 бр.). ● **Lonsurf® 20 mg/8,19 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 20, 40 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Трифлуридин е нуклеозиден аналог на тимидин, а типирацил е инхибитор на римидин фосфорилизата. Lonsurf притежава противотуморна активност както по отношение на 5-флуороурацил чувствителен, така и спрямо резистентен КРК.

Показания: Възрастни пациенти с метастатичен КРК, които преди това са лекувани (или е било преценено, че са неподходящи за лечение) с флуоропиримидини, оксалиплатин и иринотекан, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

Приложение: Препоръчваната начална доза е Lonsurf 35 mg/m²/12 h p.o. в ден 1, 5, 8 и 12 на всеки 28-дневен цикъл. ЕД се изчислява по отношение съдържанието на трифлуридин в таблетката. ДД може да бъде повишавана с 5 mg МЕД за възрастни е 80 mg, а МДД е 160 mg p.o. Препаратът се приема с чаша вода 1 h след закуска или вечеря.

Нежелани реакции: Отслабване на апетита, болки в корема, запек, стоматит, СЧ кръвоизливи, стоматит, глосит, гастрит, колит, езофагит, хипоалбуминемия, елевация на чернодробните ензими, хипербилирубинемия, еритем, сърбеж, обриви, протеинурия, цистит, хематурия, хиперкреатининемия, безсъние, хиперпирексия, дизгеузия, периферна невропатия, главоболие, мигалгия, замаяване, зачервяване на лицето, диспнея, кашлица, удължаване на QT.
Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

L01C Растителни алкалоиди и други природни продукти

L01CA Винка алкалоиди и аналози (антимитотични лекарства)

☞ Винка алкалоидите и техните аналози имат фазово специфично действие върху клетъчния цикъл. Повлияват фаза М на циклиращите туморни клетки. Спират митозата в метафаза и инхибират синтеза на транспортната РНК чрез нейното ацетилиране. Наричат се още **митотични инхибитори (отрови или инхибитори на делителното вретено)**.

VINBLASTINE – INN (АТС код: L01CA01)

● **Cytoblastin®** (Cipla Ltd) – инжекционен разтвор 10 mg/10 ml в ампули (оп. 1 бр.). ▼ Представява алкалоид, изолиран от растенията *Vinca rosea L. u Catharanthus roseus L.* с t_{1/2β} 25 h, Vd 27,3 l/kg, СПП 99% и жлъчна екскреция 95%. ▲ Спира митозата в метафаза и инхибира синтеза на транспортната РНК чрез нейното ацетилиране (проявява **антимитотично действие** – отрова на делителното вретено).

Показания: В комбинирани схеми за лечение на генерализирани форми на болестта на Ходжкин (III и IV стадий), неходжкинови лимфоми, ретикулокретъчен сарком, лимфосарком, mycosis fungoides, histiocytosis X.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Винбластин се въвежда **бавно венозно веднъж в седмицата**, като за възрастни се препоръчват следните дозировки: първа седмица – 3.7 mg/kg/m², втора седмица – 5.5 mg/kg/m², трета седмица – 7.4 mg/kg/m², четвърта седмица – 9.25 mg/kg/m² и пета седмица – 11.1 mg/kg/m². Ако броят на левкоцитите се понижи под 3.10³/l, препаратът се спира и се провежда антибиотична профилактика. Винбластин се прилага също в комбинирани схеми при

рак на тестисите на 1-ия и 2-ия ден, в зависимост от т.п., но никога повече от 10 mg еднократно през интервали от 21 до 28 дни. Прилага се в схеми при РМШ и злокачествени тумори на главата и шията. Много рядко в хематологията може да се използва като монотерапия.

Нежелани реакции: Левкопения, преходна агранулоцитоза, главоболие, обща отпаднаост, парестезии, повръщане, гастралгия, жълтеница, стоматит, хеморагичен цистит, протеинурия, олигоспермия, конвулсии, психична депресия, артралгия, алоpecia, флебит. **Противопоказания:** Потискане на кръвотворенето, остри СЧ заболявания, язвена болест.

VINCRIStINE – INN (ATC код: L01CA02)

●**Cytocristin®** (Cipla Ltd) – инжекционен разтвор 1 mg/1 ml (оп. 1 бр.). ▼ Винкристинът е алкалоид, изолиран от растението *Vinca rosea* L. със СПП 75%, $t_{1/2\beta}$ 24 h и жлъчна екскреция 80%. ▲ Притежава цитостатично и антимиотично действие.

Показания: Левкемия (вкл. лимфоцитна левкемия, ХЛЛ, остра миелогенна левкемия, бластна криза при хронична миелобластна левкемия; ходжкинов лимфом; неходжкинови лимфоми; РМЖ; карцином на главата и шията; дребноклетъчен бронхогенен карцином; мултиплен миелом; ембрионален рабдомиосарком; невробластом; тумор на Wilms; сарком Ewing.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Винкристин се инжектира *бавно венозно един път седмично*, като за *възрастни* дозата варира от 1,4 до 2 mg/kg/m² (респ. от 0,025 до 0,075 mg/kg т.м.). *Деца* са *по-толерантни към винкристин*. При тях *седмичната доза* е 1,5 до 2 mg/kg/m². При *остра левкемия* може да се използва следния подход на нарастване на дозите при деца: първа доза (респ. първа седмица) – 0,05 mg/kg т.м. винкристин, втора доза – 0,075 mg/kg, трета доза – 0,1 mg/kg и четвърта доза – 0,125 mg/kg до достигане на максимум 0,15 mg/kg. Не е необходимо обаче дозата да се повишава след достигане на ремисия, а тя трябва да се редуцира до 0,05 – 0,075 mg/kg един път седмично.

Нежелани реакции: Алоpecia, запек, безсъние, парестезии, мускулна слабост, атаксия, отслабване, СЧ колики, повръщане, улцерозен стоматит, полиурия, повишаване на т.т. Лечението с винкристин се спира при наличие на периферен неврит, повишена т. т., констипация. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, пациенти с деминерализиращ синдром на Charcot-Mare-Tooth.

VINOReLBINE – INN (ATC код: L01CA04)

●**Navelbine®** (Pierre Fabre Medicament) – концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml в ампули по 1 и 5 ml (оп. по 10 бр.); меки капсули по 20 mg в моноблестери (оп. по 1 бр.). ●**Tevarelbine®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml в ампули по 1 и 5 ml (оп. по 10 бр.). ●**Vinorelbine Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ●**Vinorelbine Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml във в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ●**Vinorelbine Strides®** (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има СПП 75%, $t_{1/2\beta}$ 27,7–43,6 h, жлъчна екскреция 46% и уринна екскреция 18%. ▲ Представява *селективен антимиототубулен агент*.

Показания: При НДРБД се използва при адювантна ХТ, когато има индикации за това за радикално лечение в по-напреднали стадии. По-рядко се използва при метастатично болни (един от най-ефективните препарати), напреднал РМЖ. При рак на яйчиците се прилага при изчерпани други лечебни възможности. В хематологията – при ходжкинови и неходжкинови лимфоми.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Въвежда се *венозно* в доза от 25 до 30 mg/m²/7 дни. Капсулите се приемат орално 1 път седмично в доза 60 mg/m², като след третия месец се препоръчва увеличение на дозата на 80 mg/m²/седмично в случай, че няма данни за понижаване на неутрофилите поне един път под 500/mm³. Лекарството може да се въвежда в седмичен режим като монотерапия или най-често се прилага под формата на комбинирано лечение.

Нежелани реакции: Мукозит, гадене, повръщане, диария или запек, хепатотоксичност, миелосупресия, невротоксичност (парестезии, миалгия, арефлексия). При комбинирано прилагане с флуороурацил се усилва токсичното действие на винорелбин върху лигавиците. **Противопоказания:** ЧН, изразена свръхчувствителност.

L01CB Подофилотоксинови деривати (еиподофилотоксини)

☞ Етопозид и тенипозид* са полусинтетични деривати на подофилотоксина, който представлява гликозид, извлечен от коренището на растението *Podophyllum peltatum*. Те блокират късната G₂ фаза в клетъчния цикъл като **инхибират топоизомераза II**.

ETOPOSIDE – INN (ATC код: L01CB01)

●**Etoposide Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрати от 100 mg/5 ml (оп. 5 бр.) и 250 mg/12.5 ml (оп. 1 бр.) за приготвяне на инфузионни разтвори в стъклени флакони. ●**Etoposide Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 2% за инфузионен разтвор в стъклен флакон, съдържащи 100 mg/5 ml (оп. 1 бр.). ●**Etoposide Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат 2% за инфузионен разтвор в стъклени флакони, съдържащи 50 mg/2.5 ml, 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml и 400 mg/20 ml (оп. по 1 бр.). ●**Etoposide ESP Pharma®** (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за i.v. инфузия с 100 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ●**Etoposide Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакони по 5, 10, 20, 25 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ●**Etoside®** (Cipla Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 100 mg/5 ml във

флакони (оп. 1 бр.). ▼ Има орална бионаличност 25–75% и СПП 94%. ▲ Продуктът блокира ядрения ензим топоизомераза II и предизвиква едно- и двойноверижни разкъсвания в молекулата на ДНК.

Показания: Етопозид в комбинация с цисплатин е схема с най-добра активност и „златен стандарт“ в Западна Европа и САЩ, както и в нашата страна за първа линия на лечение при ДКРБД. Използва се в лечението на някои хемобластози, като втора линия на лечение при рак на яйчиците, сарком на Капоши, свързан или несвързан с HIV, тестикуларни карциноми, РМШ, рак на стомаха и др.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Инфузира се венозно в ДД 50 до 150 mg/m² в продължение на 3 до 5 последователни дни през 3 до 4 седмици. Бързото приложение води до хипотония и дозата за деня трябва да изтича за не по-малко от 2 h.

Нежелани реакции: Бронхоспазъм и артериална хипотония (при бърза i.v. инфузия); обратима алоpecia; повдигане, повръщане и мукозити (по-чести при орално, отколкото при i.v. приложение); дозоограничаваща левкопения; при предозиране – хепато- и кардиотоксичност. **Противопоказания:** (1) Абсолютни – тежка миелосупресия, свръхчувствителност към етопозид, бременност, кърмене. (2) Относителни – миелосупресия, чернодробно или бъбречно заболяване, варицела, инфекциозни компликации.

ТЕНИПОЗИД* – INN (АТС код: L01CB02)

● **Vumon*** (Bristol-Myers Squibb) – инжекционен разтвор 50 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▲ Тенипозид е полусинтетичен дериват на подофилотоксина, блокиращ топоизомераза II. Предизвиква разкъсвания в молекулата на ДНК.

Показания: Болест на Ходжкин, неходжкинови лимфоми, солидни тумори (главно мозъчни), тумори на млечната жлеза и яйчиците.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Тенипозид се прилага венозно в доза от 150 до 200 mg/m² два пъти седмично в продължение на 4 седмици (в комбинирано лечение при левкемии). При солидни тумори се назначава в доза 60 до 90 mg/m²/7 дни.

Нежелани реакции: Хипотензия (при бързо i.v. въвеждане), СЧ смущения, анафилактични реакции, алоpecia (рядко), дозозависима миелотоксичност.

L01CD Таксани

☞ Таксаните имат растителен произход. Те усилват полимеризацията на микротубулите, предизвикват тяхната стабилизация и блокират клетъчната митоза. Свързват бета-тубулина като инхибират микротубулната дислокация. Към таксаните се отнасят: кабазитаксел, доцетаксел и паклитаксел. Цитостатикът ербулин е нетаксанов микротубулен агент.

КАБАЗИТАКСЕЛ – INN (АТС код: L01CD04)

● **Jevtana®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – 60 mg/15 ml концентрат за инфузионен разтвор с разредител във флакон (оп. 1 бр.).

Показания: Кастратионно-резистентен РПЖ, при който е проведено лечение с доцетаксел и е прогресирал. Кабазитаксел показва активност, вкл. при болни, станали резистентни на доцетаксел и имащи локално авансирал и/или метастазирал РПЖ, като показва отлична повлияемост, много добра поносимост, вкл. при пациенти над 80 г.

Приложение: Около 30 min преди всяко приложение на кабазитаксел се извършва антиалергична премедикация: дифенхидрамин 25 mg, дексаметазон 8 mg и ранитидин 300 mg. По време на лечението е необходима адекватна хидратация, за да се предотврати БН. Препоръчителната доза кабазитаксел е 25 mg/m². Изходният разтвор се разрежда с 5% глюкоза или с физиологичен разтвор до инфузионна концентрация 0,10 mg/ml или 0, 26 mg/ml. Приготвеният инфузионен разтвор е годен за употреба в продължение на 8 h, съхраняван при стайна температура. Той се въвежда като едночасова венозна инфузия на всеки 21 дни в комбинация с преднизон или преднизолон 10 mg на ден, прилаган ежедневно по време на лечението.

Нежелани реакции: Леко гадене, рядко единични повръщания, алоpecia, хемодепресия, рядко достигаща животозастрашаващи стойности; дехидратация, главоболие, промени в артериалното налягане, метеоризъм, хематурия, периферни отоци, повишение на трансаминазите, дехидратация, анорексия, понижаване на т.м., алергични прояви. Лечението с кабазитаксел се прекратява, ако НЛР продължават и след редуциране на дозата на 20 mg/m². **Противопоказания:** Свръхчувствителност към таксани, неутрофили <1500/mm³, едновременна ваксинация срещу жълта треска.

ДОЦЕТАКСЕЛ – INN (АТС код: L01CD02)

● **Docetaxel Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 140 mg/14 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/0.5 ml и 80 mg/2 ml в стъклени флакони (оп. по 2 бр.). ● **Docetaxel AqVida®** (Haemato Pharm GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 140 mg/7 ml и 160 mg/8 ml. ● **Docetaxel Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml и 160 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Docetaxel Haemato®** (Haemato Pharm GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 140 mg/7 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Hospira®** (Hospira UK Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/4 ml и 120 mg/6 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Kabi®** (Фрезениус Каби

България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор по 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. 1 бр.). ●Docetaxel Lek® (Sandoz d.d.) – концентрат за инфузионен разтвор по 10 mg/1 ml, 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml и 160 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●Docetaxel Mylan® (Mylan S.A.S.) – концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/0.5 ml плюс разтворител 1.8 ml в еднодозови стъклени флакони (оп. по 1 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 80 mg/2 ml плюс еднодозов флакон с разтворител 7.1 ml в еднодозови стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●Docetaxel Pfizer® (Pfizer Europe MA EEIG) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 130 mg/13 ml и 200 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ●Docetaxel Strides® (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/0.5 ml с 1.8 ml разтворител и 80 mg/2 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●Tolnixa® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▼ Доцетаксел е полусинтетичен препарат от *групата на таксаните* с $t_{1/2}$ 11 h. Той се разпределя в повечето тъкани и достига висока концентрация в клетките. ▲ Засилва полимеризацията на микротубулите, предизвиква тяхната стабилизация и *блокира клетъчната митоза*.

Показания: Доцетаксел е алкалоиден естер на *Западния или Европейския сребърен тис*. Както паклитаксел той се използва при редица солидни тумори, както за адювантно лечение, така и при метастатични болни с отличен лечебен ефект. Прилага се венозно с дексаметазонава премедикация. При РМЖ по-рядко се използва адювантно като се изпълняват 4 курса с антрациклини, непосредствено последвани от 4 курса с доцетаксел. При жени със ССЗ, при които антрациклини не могат да се приложат, се прилага адювантно в комбинация с циклофосфамид. Може да се приложи предшествашо преди ХТ с цел намаляване туморния обем и извършване органосъхраняваща операция. При HER-позитивни жени с метастази от РМЖ се прилага както самостоятелно, така и в комбинация с трастузумаб. В редки случаи се използва комбинацията му с капецитабин, но при строго прецизирани пациентки с бързорастящи органи метастази и много стабилна хемопоеза, тъй като при тази комбинация има смъртност и от самото лечение – тежко и рефрактерно потискане на хемопоезата. При НДКРБД се използва като втора линия на лечение в метастатичен стадий след изчерпване ефекта на първа линия. При РПЖ се прилага на фона на ежедневен прием на 10 mg преднизолон през устата на 21 дни при кастрационно – резистентен РПЖ. Има много добър ефект в различни комбинации при рак на стомаха, вкл. аденокарцином на гастроэзофагеалната връзка, както и при някои болни с тумори на главата и шията.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Изходният разтвор на доцетаксел е с концентрация 10 mg/ml и се приготвя *ex tempore* с приложения разтворител. Необходимата ЕД се инжектира в инфузионен сак или банка за инфузия, съдържаща 250 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор, като концентрацията на доцетаксел не трябва да е по-голяма от 0,74 mg/l. Разрежденият продукт се въвежда под форма на *венозна инфузия* в доза от 75 mg/m²/3 седмици в състава на комбинира ХТ и 100 mg/m²/3 седмици като монотерапия. Инфузията продължава от 30 до 60 min. За да се избегне задръжката на течности, се провежда премедикация с дексаметазон, един ден преди и 4 дни след инфузията, в ДД 14–16 mg.

Нежелани реакции: Кожни обриви, бронхоспазм; хипотензия; инфекциозни усложнения; дозоограничаваща неутропения (при около 75% от случаите), рядко – тромбоцитопения и анемия. Противопоказания: Свръхчувствителност към доцетаксел, тежки УЧФ, неутропения.

PACLITAXEL – INN (ATC код: L01CD01)

●Eucol® (Novapharm GmbH) – концентрат 0.6% за i.v. инфузия по 30 mg/5 ml, 100 mg/16.7 ml и 300 mg/50 ml във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ●Genexol® (Нео Балканика ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml в стъклени флакони по 300 mg/5 ml и 100 mg/16.7 ml (оп. по 1 бр.). ●Paclitaxel Accord® (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●Paclitaxel Ebewe® (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25 и 50 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ●Paclitaxel Kabi® (Фрезениус Каби България ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●Sindaxel® (Актавис ЕАД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 30 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Паклитаксел има СПП 89–98%. Разпределя се в сравнително високи концентрации в повечето тъкани с изключение на мозъка и тестисите. ▲ Притежава *моцнен антимикутубулен ефект*, свързан със стабилизирани на микротубулите и потискане на тяхната деполимеризация.

Показания: Монотерапия при някои схеми на адювантно лечение на РМЖ (вторите 4 курса) и при метастатична болест, особено при HER позитивни жени в комбинация с трастузумаб. При високо рискови жени се провеждат 4 курса, базирани на антрациклини, последвани от 4 курса моноХТ с паклитаксел като адювантно лечение. В комбинация с карбоплатин или цисплатин при НДРБД като първа линия на лечение, като адювантна и лечебна ХТ в комбинация с карбоплатин – схема КАРБОТАКС при рак на яйчника, по-рядко при някои тумори като РМШ в напреднал стадий, рак на тялото на матката в комбинация с антрациклини и някои др.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Има седмично и триседмично приложение, самостоятелно или в комбинация в доза 135 mg/m² на 3 седмици в комбиниран режим до 175 mg/m² при монотерапия също на 3 седмици. Изисква се банката и системата да са non-PVC.

Нежелани реакции: Повръщане, ендокринни и СС нарушения, дозоограничаваща неутропения. **Противопоказания:** Тежка неутропения, свръхчувствителност към паклитаксел.

L01CX Други алкалоиди от растителен произход и природни продукти

TRABECTEDIN – INN (ATC код: L01CX01)

● **Yondelis®** (Pharma Mar, S.A.) – прах във флакони, съдържащи съответно 0.25 и 1 mg трабектедин за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор (оп. по 1 бр.). ▲ Проявява антипролиферативна активност, свързана с повлияване на ДНК, срещу редица човешки туморни клетъчни линии, вкл. сарком, РМЖ, НДРБД, рак на яйчниците, меланом.

Показания: Липосарком и левкомисарком след неуспех на ХТ с антрациклини и ифосфамид; релапс на платина-чувствителен овариален карцином в комбинация с пеглиран липозомален доксорубин (ПЛД).

Приложение: Продуктът се прилага на *възрастни пациенти*.

(1) При сарком на меките тъкани препоръчаната доза е 1.5 mg/m² под форма 24-часова инфузия през интервали от три седмици. (2) При овариален карцином първо се инфузира венозно ОЛД в доза 30 mg/m² и след като приключи тази инфузия веднага се прилага трабектедин в доза 1.1 mg/m² под форма на 3-часови венозни инфузии. И двата препарата се прилагат през интервали от 3 седмици. (3) Преди приложението на трабектедин или ПЛД се инжектира венозно 20 mg дексаметазон. (4) Ако се прецени за нужно, допълнително се прилага и антиеметик.

Нежелани реакции: Неутропения, тромбоцитопения, анемия, анорексия, главоболие, невропатия, дисгеузия (извращения на вкуса), дехидратация, хипокалиемия, безсъние, хипотения, зачервяване на лицето, диспепсия, алоpecia, отпадналост, фебрилитет, оток, елевация на КФК, загуба на т.м. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към трабектедин и/или ПЛД, нектролизирана инфекция, ваксинация срещу жълта треска, кърмене.

L01D Цитотоксични антибиотици и сродни субстанции

L01DA Актиномицини

DACTINOMYCIN – INN (ATC код: L01DA01)

● **Cosmegen®** (Lundbeck Pharmaceuticals Ireland Ltd) – лиофилизиран прах 0.5 mg във флакони (оп. 1 бр.). ▼ Получава се от *Streptomyces parvulus*. Има t_{1/2} 36–48 h, който се удължава при УЧФ. Прониква лесно в ядрените клетки в кръвта и тъканите и се задържа дълго. ▲ *Интеркалира между базите на ДНК*, инхибира нейните функции и потиска синтеза на РНК и белтъците.

Показания: Силидни тумори у децата (ембрионален рабдомиосарком, сарком на Ewing, тумор на Wilms); при възрастни – рефрактерни тумори на тестиса и яйчниците; като адювантно лечение на остеогенни саркоми и саркоми на меките тъкани, главно в протоколи за комбинирани ХТ.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Стандартната схема е 0,25 до 0,6 mg/m²/24 h дактиномицин i.v. в 5 последователни дни.

Взаимодействия: Амфотерицин* може да засили цитотоксичната активност на дактиномицин при MDR.

Нежелани реакции: Чести СЧ нарушения (вкл. мукозити), алоpecia, некроза при случайна екстравазация (усилващи се от съпътстваща лъчетерапия), белодробна фиброза, *кумулятивна миелосупресия*, токсични хепатити и нефрити, грипозодобни явления, тежки вторични инфекции; развитие на *множествена лекарствена резистентност* към дактиномицин, намалена вътреклетъчна концентрация на антибиотика и кръстосана резистентност към други противотуморни лекарства от природен произход. **Противопоказания:** Миелосупресия, ЧН, БН, свръхчувствителност към дактиномицин.

L01DB Антрациклини и техни аналози

DOXORUBICIN – INN (ATC код: L01DB01)

● **Doxorubicin Agila®** (Agila Specialities UK Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5, 10, 25 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5, 10, 25 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Ebewe®** (Ebewe Arzneimittel GmbH) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml във флакони по 5, 25 и 75 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Доксорубин е антрациклинов антибиотик, изолиран от култура на *Streptomyces peucetius var. caesius*. Той блокира синтеза на нуклеиновите киселини.

Показания: Поради изразената си *кардиотоксичност*, доксорубин намира все по-рядко приложение в практиката, като в България се използва при *някои саркоми, тумори в детската възраст и някои малигнени хемобластози*. С тази цел е създаден антидот – dexrazoxane (Cardioxan*), който у нас беше deregистриран. В България има регистрация, още от 90-те години, епирубин, който е с многократно по-слаба кардиотоксичност, по-мощно действие и не налага приложението на dexrazoxane.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: При монотерапия обикновено се предписва на *възрастни* в доза от 60 до 75 mg/m²/3 седмици *венозно*. Посочената доза се прилага еднократно или се разделя на 2 до 3 ЕД, въведени съответно в 2 или 3 последователни дни. Провеждат се няколко курса. Кумулативната доза от всички лечебни курсове с доксорубин не трябва да превишава 550 mg/m². При деца се препоръчва ДД 30 mg/m² i.v. в три последователни дни, като лечебният курс може да бъде повторен след 28 дни. При комбинирана цитостатична терапия с други миелосупресивни препарати доксорубин се назначава в по-ниски дози (от 25 до 50 mg/m² на всеки 3 до 4 седмици). Ако използваните цитостатици и други лекарства нямат миелосупресивна активност, доксорубин може да се прилага в по-високи дози (60 до 75 mg/m² i.v.). При УЧФ обичайната дозировка на препарата се намалява със 75%. При *повърхностни карциноми на пикочния мехур*

доксорубицин се инстилира *интравезикално* един път в седмицата или месеца в доза от 30 до 50 mg. При този начин на приложение НЛР са малко. Преди и по време на i.v. терапия с доксорубицин е необходимо внимателно да се контролира ПКК (еритроцити, тромбоцити, левкоцити), функциите на черния дроб (аминотрансферази, алкална фосфатаза, билирубин) и ЕКГ. Обикновено към 14-ия ден от началото на терапията се наблюдава преходна левкопения. Рискът от развитие на СН при кумулативна доза доксорубицин <550 mg/m² е нисък (под 1%). При пациенти, на които е провеждана медиастинална радиотерапия, общата кумулативна доза не трябва да превишава 400 mg/m². СН може да се развие няколко седмици след спиране на лечението и често не се влияе от кардиотоници. ЕКГ промени, като плоска Т вълна, инверсия и депресия на S–T сегмента или аритмии, не налагат прекратяване на терапията, но *скъсяването на QRS комплекса е специфичен белег за развиваща се кардиотоксичност*.

Нежелани реакции: Миелосупресия; кардиотоксичност; гадене, повръщане, диария; тъканни увреждания при екстравазация на доксорубицин. В около 85% от случаите се наблюдава *обратима по характер алоpecia*, която при мъжете се придружава и от спиране растежа на брадата. Алоpecia се развива понякога 5–10 дни след приложението на препарата. Дозовият режим, при който курсовата доза се разделя на 3 ЕД, приложени в 3 последователни дни, по-често води до развитие на *стоматити*. **Противопоказания:** Увреждане на кръвотворенето, кардиомиопатия, по време на радиотерапия, свръхчувствителност към хидроксibenзоат, стриктура на уретрата.

EPIDUBICIN – INN (ATC код: L01DB03)

●**Eccelesia**® (Неола Фарма ЕООД) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Epidubicin Ebewe**® (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml и 100 mg/50 ml (оп. по 1 бр.). ●**Epidubicin ESP Pharma**® (ESP Pharma Ltd) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Epidubicin Kabi**® (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат 0.2% за инжекционен/инфузионен разтвор 50 mg/25 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Episindan**® (Актавис ЕАД) – прах по 10 и 50 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ●**Episindan**® (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 0.2% за инжекционен/инфузионен разтвор по 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Farmorubicin PFS**® (Pfizer Enterprises SARL) – концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор по 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml (оп. по 1 бр.). ●**Farmorubicin RD**® (Pfizer Enterprises SARL) – прахообразна субстанция по 10 и 50 mg в стъклени ампули с разтворител (оп. по 1 бр.). ▲ Епидубицин е стереоизомер на доксорубицин, блокиращ синтеза на нуклеиновите киселини.

Показания: РМЖ както профилактично след радикална операция, така и при метастазирани или само локално напреднали пациентки. В трите случая епидубицин се включва в лекарствени протоколи. Във високи дози той показва активност към някои саркоми. След първа линия се прилага с успех също при ДКРБД, интравезикално при суперфициален и папиларноклетъчен рак на пикочния мехур, тумори на главата и шията, малигнени хемобластози и редица др., рак на яйчниците, СЧТ, панкреаса и черния дроб; малигнени лимфоми.

Приложение: Лечението е основно в комбинации, в които епидубицин е в доза, в зависимост от схемата и т.п. на болния. Много рядко (само при някои саркоми) епидубицин се прилага самостоятелно, за да се постигнат високи дози. Прахообразната субстанция се разтваря с дестилирана вода, така че да се получи изходен разтвор с концентрация 2 mg/ml. Епидубицин се прилага венозно – струйно или инфузионно (за около 1 h) след разреждане с физиологичен разтвор. В случай, че епидубицин се прилага самостоятелно, той се въвежда венозно за 3 до 5 min в доза от 60 до 90 mg/m² на възрастни. В зависимост от хепатомедуларния статус тази доза може да се повтори след 21 дни. При болни с увредена медуларна функция епидубицин се прилага в по-ниска доза (60 до 75 mg/m²), като тази доза може да се раздели на няколко ЕД, приложени през интервали от 2 или 3 дни. При комбинирана ХТ дозировката на препарата се намалява. При болни с УЧФ се използва също в по-ниски дози.

Взаимодействия: Циметидин* повишава експозицията на епидубицин с около 50%. Необходимо е преустановяване на циметидиновата терапия преди апликация на епидубицин.

Нежелани реакции: Обратима алоpecia (в 60–90% от случаите), язвен стоматит (5–10 дни след започване на лечението), СЧ смущения, миелосупресия, кардиотоксичност (ранна и късна), развитие на вторични неоплазии (остра миелогенна неоплазия, миелодиспластичен синдром), тромбоза и тромбоемболии (вкл. белодробна понякога фатална емболия), химически цистит при интравезикална апликация (проявяващ се с дизурия, полиурия, никтурия, хематурия, некроза в стената на пикочния мехур). Интраартериалното въвеждане на епидубицин при локална или регионална терапия на чернодробни неоплазии може да предизвика наред със системна токсичност, още специфични НЛР като гастродуоденални язви (вероятно поради рефлукс на лекарствения продукт в а. gastrica), склерозиращ холангит и дори обширна некроза на перфузираната тъкан. *Ранната кардиотоксичност*, предизвикана от епидубицин, се проявява със синусова тахикардия и/или неспецифични промени в S–T сегмента на ЕКГ. Наблюдавани са също камерна тахикардия или брадикардия, бедрен блок, АВ блок. Тези промени обикновено нямат прогностична стойност и рядко са причина за спиране на лечението. *Късната кардиотоксичност* се наблюдава в крайните етапи на епидубициновата химиотерапия или понякога 2–3 мес. до няколко години след нейното прекратяване. Проявява се като кардиомиопатия с намалена фракция на изтласкване на лявата камера и/или признаци на застойна СН. Към *рисковите фактори* за развитие на кардиомиопатия се отнасят: лъчетерапия на лявата гръдна половина, висока курсова доза епидубицин, ССЗ, предхождаща химиотерапия с други антрациклини, комедикация с потискащи миокардния контрактилитет лекарства, хиперхолестеролемия, тютюнопушене, кумулативна доза на епидубицин >900 mg/m². Кардиомиопатичният риск може да бъде намален чрез периодично мониториране на пациента с проследяване на ЕКГ. При първите белези за увреждане на ССС епидубициновата терапия се спира. Рискът от развитие на *вторични неоплазии* (остра миелогенна неоплазия, миелодиспластичен синдром) нараства в зависимост от дозата на епидубицин за един терапевтичен цикъл (т. нар. интензивност на дозата). Този риск се увеличава и в случаите на комбинация на епидубицин с други увреждащи ДНК

антинеопластични лекарства. Вторичната левкемия може да има латентен период от 12 до 36 мес. **Противопоказания:** Изразена миелосупресия, сърдечна декомпенсация.

IDARUBICIN – INN (АТС код: L01DB06)

● **Zavedos®** (Pharmacia Enterprises SARL) – капсули по 5 и 10 mg в еднодозова бутилка (оп. по 1 бр.); прах за инфузионен разтвор по 5 и 10 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Идарубицин се отличава с по-висока липидоразтворимост в сравнение с другите антрациклини, поради което по-бързо и по-лесно прониква в клетките. Инхибира топоизомеразата II и предизвиква разкъсвания в молекулите на ДНК.

Показания: Индукционна терапия на остра миелоидна левкемия у възрастни.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Идарубицин се въвежда бавно венозно в ДД 12 mg/m² в продължение на 3 последователни дни. Той обикновено се комбинира с цитарабин, приложен в ДД 100 mg/m² под форма на продължителна i.v. инфузия в 7 дни. При повторен курс може да се наложи намаляване на дозите с 25%.

Нежелани реакции: Миелосупресия, кардиотоксичност, СЧ нарушения, преходни чернодробни и бъбречни увреждания, алопеция. Идарубицин има *по-ниска кардиотоксичност* в сравнение с даунорубицин и доксорубицин, но е възможно да се развие фатална застойна СН, остра заплашваща живота сърдечна аритмия или други кардиомиопatii.

Противопоказания: Тежка миелосупресия, предизвикани от предшестваща лекарствена терапия или лечение; сърдечни заболявания; предшестващо лечение с високи кумулативни дози антрациклини или други кардиотоксични средства; плазмени нива на билирубина над 5 mg%.

MITOXANTRONE – INN (АТС код: L01DB07)

● **Mitoxantron Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – концентрат 0,2% за инфузионен разтвор във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 бр.). ● **Oncotrone®** (Baxter Oncology GmbH) – инфузионен разтвор 2 mg/ml във флакони по 5, 10, 12.5 и 15 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Митоксантрон е антрацендион – *антрациклинов аналог*, който потиска синтеза на ДНК и РНК чрез *интеркалиране (нековалентно свързване)* и образуване на кръстосани връзки в едната спирала или между двете спирали на техните макромолекули.

Показания: Кастрационно-резистентен РПЖ – вливания през 21 до 28 дни на фона на ежедневен прием на 10 mg преднизолон през устата – първото изпитване показало активност при РПЖ, с което се постига намаление на PSA, намаляване на болката при пациенти с костни метастази и подобряване качеството на живот. Показан е също при неходжкинови лимфоми, остра нелимфоцитна левкемия у възрастни. Поради ниската си кардиотоксичност митоксантрон може да се прилага в комбинации при възрастни пациентки с РМЖ в напреднал стадий (средство от II линия), както и при някои малигнени хемобластози. Извън онкологията той се прилага при пациенти с МС с много добър ефект. Освен ниската кардиотоксичност, почти не води до алопеция, което е особено важно за жените.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: При *монотерапия* митоксантронът се прилага чрез *венозна инфузия* през интервали от 21 дни в доза от 12 до 14 mg/m². Не трябва да се смесва с други препарати.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, анемия (обратима и нетежка с изключение на болни, предварително подложени на интензивно лекарствено или лечение), алопеция, СЧ нарушения, алергични реакции, кардиотоксичност (много рядко). Голямо предимство на препарата е, че много рядко проявява кардиотоксичност, а ако се развие застойна СН, тя се повлиява благоприятно от дигиталисови гликозиди и диуретици. При екстравазация не са наблюдавани тежки подложни прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към митоксантрон. Особено внимание е нужно при болни с изразена миелосупресия, много тежко общо състояние, тежки сърдечни заболявания, предшестваща антрациклинова терапия, облъчване на гръдния кош.

МЙОСЕТ® (L01DB01) (Cephalon Europe) – *непегилиран липозомален доксорубицин*. Лекарственият продукт се предлага в картонени кутии, съдържащи: а) *Майосет доксорубицин хидрохлорид* 50 mg под форма на прахообразен лиофилизат в стъклени флакони; б) *Майосет липозом* 1.9 ml в стъклени флакони; в) *Майосет буфер* 3 ml в стъклени флакони. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C.

Показания: В комбинация с циклофосфамид Майосет е показан за лечение от първа линия на метастичен РМЖ при възрастни пациентки.

Приложение: При работа с Майосет се използват ръкавици. Разтворът за венозна инфузия се приготвя *ex tempore* като стриктно се спазят петте стъпки на производителя, придружаващи опаковката: *стъпка 1* – подготовка, *стъпка 2* – разтваряне на доксорубицин хидрохлорид с 20 ml физиологичен разтвор, *стъпка 3* – загряване на водна баня или с блок-нагревател, *стъпка 4* – нагласяване на pH на липозомите и *стъпка 5* – прибавяне на липозомите с коригираното pH към доксорубицина. При комедикация с циклофосфамид (600 mg/m²) се препоръчва начална доза Майосет от 60 до 75 mg/m² на всеки 14 дни. При чернодробни метастази началната доза се съобразява с хепато-билиарната функция и съответно може да се намали с 25, 50 и 75%.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, левкопения, алопеция, неутропения, астения, мукозити, тромбоцитопения, анемия. Пространствата между ендотелните клетки на здравите тъкани са малки и през тях не могат да преминат липозомите, а тези на туморните клетки са големи, което осигурява селективно натрупване в тях на липозомалния доксорубицин и намаляване на кардиотоксичността.

PIXANTRONE DIMALEATE (АТС код: L01DB11)

●**Pixuvri®** (Les Laboratoires Servier) – прах 29 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Пиксантрон е антрациклинов аналог. Той интеркалира между базите на ДНК, инхибира нейните функции и потиска синтеза на РНК и белтъци в туморните клетки.

Показания: Пиксантрон е лицензиран от ЕМА за монотерапия на възрастни пациенти с рецидивиращи или рефрактерни на лечение агресивни неходжкинови В-клетъчни лимфоми.

Приложение: Препоръчваната доза за възрастни е 50 mg/m² под форма на венозна инфузия с продължителност най-малко 60 min. Тя се прилага в ден 1, 8 и 15 от един 28-дневен цикъл. Терапията може да включва до 6 цикъла. Ако броят на неутрофилите и тромбоцитите се понижи значително, дозата на пиксантрон трябва да се редуцира и дори терапията може да бъде отложена.

Нежелани реакции (с честота от 1 до 10%): Неутропения, левкопения и лимфопения; тромбоцитопения; анемия; гадене, повръщане, хроматурия, алоpecia, астения.

L01DC Други цитотоксични антибиотици

BLEOMYCIN – INN (ATC код: L01DC01)

●**Bleomycin Medac®** (Medac Gesellschaft) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони от 10 и 20 ml, съдържащи съответно по 15 000 и 30 000 IU блеомицин сулфат (оп. по 1 и 10 бр.). В 1 mg сухо вещество има поне 1500 IU блеомицин. След разтваряне субстанцията е годна за употреба в продължение на 24 h, ако се съхранява при температура от 2 до 8 °C. ●**Bleomycin Teva*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор 15 000 IU в стъклени флакони с обем 15 ml (оп. по 1 и 10 бр.). В 1 mg сухо вещество има от 1500 до 2000 IU. ▲ Представлява антибиотичен комплекс от водноразтворими основни пептиди, изолиран от култура на гъбичката *Streptomyces verticillus*. Блеомицинът се натрупва селективно в кожата, белите дробове, перитонеума, лимфната тъкан. Доказано е синергичното му действие с лъчетерапията по отношение на туморната повлияемост. Това се обяснява със засилено образуване на АФК, които свързват двете вериги на ДНК и потискат клетъчния растеж.

Показания: Плоскоклетъчен карцином на главата, шията, външните полови органи, collum uteri; лимфом на Ходжкин; неходжкинов лимфом със средна и висока честота при възрастни; карцином на тестиса; интраплеврална терапия на малигнен плеврален излив.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) *Плоскоклетъчен карцином.* а) Блеомицин се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 10 до 15.10³/IU/m² един или два пъти седмично. Терапията може да продължи със същата ЕД, приложена през интервали от 3 до 4 седмици, до достигане на обща кумулативна доза 400.10³/IU. Непосредствено преди мускулното инжектиране съдържанието на флакона се разтвря с 1 до 5 ml стерилен физиологичен разтвор, а за венозно въвеждане с 10 до 20 ml. б) Блеомицин може да се *инфузира венозно* в ДД 15.10³/IU/m² в 4 до 7 последователни дни на през интервали от 3 или 4 седмици. Появата на стоматит е най-характерният белег за определяне на индивидуалната поносимост спрямо МДД блеомицин. За i.v. инфузия необходимата ЕД блеомицин се разрежда с 200 до 1000 ml физиологичен разтвор. (2) *Карцином на тестиса.* а) Блеомицин се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 10 до 15.10³/IU/m² един или два пъти седмично. Терапията може да продължи със същата ЕД, приложена през интервали от 3 до 4 седмици, до достигане на обща кумулативна доза 400.10³/IU. б) Блеомицин може да се *инфузира венозно* в ДД 15.10³/IU/m² в 5 до 6 последователни дни на през интервали от 3 или 4 седмици. Появата на стоматит е най-характерният белег за определяне на индивидуалната поносимост спрямо МДД блеомицин. (3) *Малигнени лимфоми (ходжкинов, неходжкинов).* Ако се използва самостоятелно препоръчителна доза блеомицин под форма на i.v. инфузия варира от 5 до 15.10³/IU/m² един или два пъти седмично до достигане на обща кумулативна доза 225.10³/IU. Поради повишен анафилактичен риск при тези пациенти, се препоръчва в първите 4 h блеомицин да се въвежда в по-ниски дози (например 2. 10³/m² и при добра поносимост се преминава на стандартния дозов режим. (4) *Интраплеврална терапия на малигнен плеврален излив.* След дрениране на плевралната кухина по дренажната игла или канюла се вливат 60.10³/IU блеомицин, разтворен в 100 ml физиологичен разтвор. След пролагането му, дренажната игла и канюла се отстраняват. В случай на необходимост процедурата със същата ЕД блеомицин може да се повтори. Клиничният опит показва, че около 4% от така приложения блеомицин се абсорбира. Това следва да се отчита а общата кумулативна доза.

Взаимодействия: Блеомицин понижава пероралната бионаличност на дигоксин и фенитоин при ко-медиация с тях. Повишен риск от *белодробна токсичност* съществува при едновременно приложение на блеомицин с кармустин, митомицин, циклофосфамид или метотрексат. При едновременно приложение на блеомицин има риск от проява на тежка имуносупресия с развитие на лимфопрлиферация.

Предупреждение: Блеомицин се инактивира от ензимите аминопептидаза и блеомицин хидролаза. Последният ензим се намира във всички нормални тъкани с изключение на кожата и белите дробове. При някои тумори (напр. плоскоклетъчен карцином) се наблюдава недостиг на този ензима. Пациентите, лекувани с блеомицин, са с по-висок риск от развитие на белодробна токсичност, ако по време на операция се прилага чист кислород. Съпътстващата лъчетерапия (особено тази на гръдния кош) повишава риска от възникване на белодробна и кожна токсичност. Блеомициновите разтвори не трябва да се смесват с такива, съдържащи есенциални аминокиселини, медни йони, рибофлафин, аскорбинова киселина, аминофилин, фуросемид, хидрокортизон, дексаметазон, цефалотин, бензилпеницилин, цефазолин, метотрексат или митомицин поради *in vitro* несъвместимост.

Нежелани реакции: Белодробната токсичност, която е потенциално фатална. Тя обикновено се проявява, когато сумарната кумулативна доза на блеомицина превиши 400.10³/IU. Предшестващата или съпътстващата лъчетерапия в областта на гръдния кош предизвиква токсични прояви при много по-ниски дози. Белодробните увреждания се изразяват в развитие на интерстициална фиброза, която може да прогресира дори след спиране на лечението. Нежеланите кожни

реакции се изразяват в развитие на *хиперпигментация, хиперкератоза и десквамация*, но те обикновено са леки и обратими. Уврежданията на лигавиците се проявяват като *конюнктивит, хейлит, стоматит, вулвит*. Понякога се наблюдават *фебрилни реакции* 4–8 h след прилагане на блеомицин, които рядко продължават над 24 h. Те се предотвратяват с ацетилсалицилова киселина. При болни с лимфом, получаващи блеомицин, е възможно да се развие свръхчувствителност, вкл. анафилактичен шок още при първа апликация на препарата. *Други НЛР*: Парестезия, хиперестезия, ОМИ, церебрален васкулит, хемолитично-уремичен синдром, тромбоцитопения, интерстициална пневмония, гадене, повръщане, склеродерма, миалгия, тромбофлебит. **Противопоказания**: Свръхчувствителност към блеомицин, остра белодробна инфекция или тежко увредена белодробна функция (които може да са израз на белодробна блеомицинова токсичност), атаксия, телеангиектазия, кърмене.

MITOMYCIN – INN (ATC код: L01DC03)

● **Mitomycin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – прах по 10 и 20 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор или разтвор за интравезикално приложение в стъклен флакон (оп. 1 и 5 бр). ● **Mitomycin-C Kyowa®** (Nordic Pharma s.r.o.; Новус ЕООД) – прах по 10 и 20 mg за инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 и 5 бр). ▼ Има $t_{1/2}$ 23–78 min. Достига високи концентрации в бъбреците, езика, скелетните мускули, сърцето и белите дробове. ▲ За разлика от други противотуморни антибиотици препаратът се метаболизира вътреклетъчно до активни алкилиращи метаболити, които могат да свържат двете вериги на ДНК и да потиснат нейната функция. Освен противотуморна митомицин притежава още и имunosупресивна активност. Той потиска образуването на антитела и удължава живота на присадките.

Показания: Като *монотерапия* при лечение и превенция на повърхностен карцином на пикочния мехур; като *монотерапия или част от комбинирана ХТ* при аденокарцином на млечната жлеза; като *част от комбинирана терапия* при аденокарцином на стомаха, хранопровода, панкреаса, жлъчните пътища и др.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: ① При *i.v. приложение* митомицин се прилага с повишено внимание, за да не се допусне екстравазация. Обикновено дозата варира от 4 до 10 mg (респ. 0,06 до 15 mg/kg т.м.), въвеждана през интервали от 1 до 6 седмици. В редица комбинирани химиотерапевтични схеми дозата митомицин е 10 mg/m² т.п., като курсовете се прилагат през определени интервали от време съобразно ECOG performance status'a на пациента и параклиниката, която следва да е в минималните граници, изисквани за ХТ (тромбоцити <75 000 mm³, левкоцити <3000 mm³, серумен креатинин >1,7 mg/dl). Поради *кумулятивната миелосупресия* състоянието на болния трябва да бъде внимателно преценявано след всеки лечебен курс и при необходимост дозата да бъде своевременно намалявана. ② За *лечение на повърхностен карцином* се препоръчват 20 до 40 mg митомицин, разтворени в 20 до 40 ml разтворител (стерилна дестилирана вода или физиологичен разтвор), които се прилагат чрез *инстилация в пикочния мехур* през уретрален катетър един или три пъти седмично до общо 20 апликации. При всяка процедура пациентът трябва да се въздържа от уриниране в продължение най-малко на 1 h, като през това време той трябва да е на легло, като променя положението си от гръб в странично положение и по корем на всеки 15 min, за да се осигури контакт на митомициновия разтвор с всички участъци на уретела. При микцията следва да се внимава разтворът да не замърсява слабините и гениталиите. ③ За *профилактика на рецидиви от повърхностен уротелен рак* се използват различни схеми за инстилация: митомицин 20 mg, разтворен в 20 ml разтворител един път на две седмици или митомицин 40 mg, разтворен в 40 ml разтворител един път на четири седмици. И в двата случая дозата се съобразява с възрастта и общото състояние на пациента.

Нежелани реакции. Острите *токсични признаци*, предизвикани от митомицин, се проявяват с повдигане, повръщане и дълготрайна анорексия. Сериозните токсични увреждания се наблюдават известно време след спиране на митомициновата терапия. Характерно е, че *костно-мозъчната супресия* не се манифестира по-рано от 4 седмици от началото на терапията. Миелотоксичността е също кумулативна и с всеки последващ курс се наблюдава нарастване на костно-мозъчната токсичност. Възможно е да се развие перманентна костно-мозъчна хипоплазия, често манифестираща се като рефрактерна анемия. При малък брой болни е наблюдавана микроангиопластична анемия със склероза на гломерулите и интерстициална белодробна фиброза. В случай на екстравазация на митомицин след неговото *i.v.* въвеждане е нужно незабавно субдермално промиване на областта около вената с физиологичен разтвор и неговата аспирация. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно, поради описани случаи на развитие на локална некроза с необходимост от пластична възстановителна хирургия. След интравезикални инстилации на пикочния мехур са описани често уриниране и по-рядко – хеморагични цистити. **Противопоказания**: Тромбоцити <75 000 mm³, левкоцити <3000 mm³, серумен креатинин >1,7 mg/dl.

L01X Други антинеопластични лекарства

L01XA Съединения на платината (платинови координационни комплекси)

☞ **Платиновите координационни комплекси** създават ДНК „грешки“ и объркан код. Водят до образуване на ковалентни връзки при гуанина на 7-мо място и в същото време блокират топоизомеразата. Цитотоксичният им ефект е предимно върху G1–S-фазата на клетъчния цикъл. Притежават значителна еметогенна активност и нефротоксичност.

CARBOPLATIN – INN (ATC код: L01XA02)

● **Carboplatin Ebewe®** (Ebewe Arzneimittel GmbH) – флакони по 50 mg/5 ml, 150 mg/15 ml и 450 mg/45 ml. ● **Carboplatin Actavis®** (Actavis Group ehf.) – концентрат за *i.v.* инфузия 10 mg/ml във флакони по 5, 15, 45 и 60 ml (оп. по 1 бр.). ● **Carboplatin Teva®** (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – концентрат 1% за *i.v.* инфузия във флакони по 5, 15, 45 и 60 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Карбоплатин има $t_{1/2\beta}$ >5 дни. При УБФ екскрецията на продукта се удължава. ▲ Карбоплатин свързва

ковалентно двете вериги на ДНК и образува платина-ДНК адукти. Цитотоксичният му ефект е предимно върху G₁-S-фазата на клетъчния цикъл.

Показания: Авансирал яйчников карцином (средство от I ред) – най-активната комбинация, използвана в света и у нас, като първа линия е комбинацията на карбоплатин с паклитаксел – КАРБОТАКС; ДКРБД – средство от II ред; същата комбинация се използва за първа линия при НДРБД и представлява алтернатива на лечение при редица други карциноми; плоскоклетъчни карциноми на главата и шията; карциноми на маточната шийка.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Карбоплатин се въвежда венозно чрез краткотрайна i.v. инфузия с продължителност 15–60 min в ЕД от 300 до 400 mg/m² с повторно въвеждане не по-рано от 4 седмици. В зависимост от комбинацията, локализацията и общото състояние алтернативно за определяне на дозата може да се използва *формулата на Cavert*:

Доза (mg) = таргетна AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]
GFR (ml/min) = Sex (140 – Age) / SerumCreat x Weight/72
GFR – Glomerular Filtration Rate

Взаимодействия: Миелосупресивният ефект на препаратите се засилва при комедикация с нефротоксични лекарства (аминозиди, полимиксини, НСПВЛ).

Нежелани реакции: Левкопения, неутропения и тромбоцитопения, с най-ниски стойности обикновено на 21-ия ден след въвеждането на препаратите при монотерапия и около 15-ия ден – при комбинирана терапия; анемии (при продължително прилагане). Гаденето и повръщането са силно изразени, особено при кратковременна инфузия. Те се овладяват с антиеметици (особено сетрони). По-рядко се наблюдават прояви на невротоксичност – главно парестезии и много рядко слухови нарушения. **Противопоказания:** Миелосупресия, тежки увреждания на бъбреците, свръхчувствителност към платинови производни или манитол.

CISPLATIN – INN (ATC код: L01XA01)

● **Cisplatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 1 mg/ml във флакони по 10, 25 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ● **Cisplatin Ebewe**[®] (Ebewe Arzneimittel GmbH GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 0,5 mg/ml във флакони по 20, 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Sinplatin**[®] (Активис ЕАД) – концентрат за инфузионен разтвор 1 mg/ml във флакони по 10 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▲ *Цис-формата на препарата действа като алкилатор.*

Показания: Широкоспектърен противотуморен агент с висока терапевтична ефективност при редица солидни тумори. Използва се както като монотерапия, така и най-често като комбинирана ХТ. В комбинация с паклитаксел е показан за адювантна и лечебна ХТ при рак на яйчника, рак на белия дроб, при РМЖ в комбинация с други цитостатици, тумори на глава и шията в комбинация с 5-FU, тестикуларни тумори в комбинация с други лекарства, РМШ, на нейното тяло, рак на стомаха и редица др.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Лекарството се прилага в зависимост от схемата и локализацията в доза, съответна на комбинацията и т.п. за едно денонощие с дълго оводняване и миене за предпазване на бъбречната функция и слуховите нерви от предизвикваната от него ототоксичност. Може да се прилага фракционирано в 3 или 5 дни в различни лекарствени комбинации. Има сравнително малка костно-мозъчна токсичност, което прави цисплатин едно от средствата на избор при пациенти с вече трайно потиснато костномозъчно производство. По това се различава от карбоплатин. При *монотерапия* обичайната доза цисплатин варира от 50 до 150 mg/m² под форма на венозна инфузия през 3 до 4 седмици. При *комбинирана ХТ* цисплатин се прилага обикновено в доза 20 mg/m² през интервали от 3 до 4 седмици. Инфузиите продължават около 6 h.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, тахикардия, миело- и ототоксичност. При прилагане в ДД >50 mg/m² често се повишават плазмените стойности на креатинина, пикочната киселина и уреята. Ако пациентът преди това е приемал нефротоксични препарати, може да се развие остра тубулна некроза и БН. Предотвратяването на нефротоксичността изисква значителна инфузионна хидратация на болните преди и след прилагане на цисплатин, осигуряване на диуреза не по-ниска от 100 ml/h, инжектиране на манитол или фуросемид непосредствено преди вливането на цитостатика. Дори при такава интензивна профилактика е възможно да се наблюдава обратимо повишение на серумните нива на креатинина и уреята. Загубата на електролити и главно на магнезиеви йони с урината се среща често. Хипомагнезиемията засилва невро- и нефротоксичността на цисплатината. Повдигането и повръщането са също чести и тежки НЛР на цисплатиновата терапия. Те обикновено се съчетават с анорексия, може да се проявят след 24–48 h и изискват терапия със сетрони. Ототоксичността, свързана с увреждане на слуховия нерв, може да доведе до глухота. Наблюдават се и периферни невропатии. При прилагането на цисплатин във високи ЕД се наблюдава левкопения, а след многократни лечебни курсове се развива тежка прогресираща еритроцитна хипоплазия с анемия. **Противопоказания:** УБФ и слуховия нерв, потискане на костно-мозъчната функция, свръхчувствителност към цисплатин, бременност, кърмене.

OXALIPLATIN – INN (ATC код: L01XA03)

● **Eloxatin**[®] (Санофи-Авентис България ЕООД) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxalap**[®] (Алапис България ЕООД) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxalicip**[®] (Cemelog-BRS Ltd; Cipla Ltd) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.); концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 0.5% за

инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Alvogen®** (Alvogen IP S.à.r.l.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Apocare®** (Apocare Pharma GmbH) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin AqVida®** (AqVida GmbH) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin CSC®** (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH & Nfg. KG) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Haemato®** (Haemato Pharm AG) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Mylan®** (Mylan S.A.S.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор във флакони по 10, 0 и 40 ml (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin PharmaSwiss®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Oxaliplatin Pliva®** (Pliva Ljubljana d.o.o.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Strides®** (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Oxaliplatin Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ●**Rezidol®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах 50 mg за приготвяне на инфузионен разтвор 5 mg/ml в стъклен флакон с вместимост 25 ml (оп. 1 бр.). ●**Xoplan®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. 1 бр.). ▲ Оксалиплатин има цитотоксично алкилиращо действие. Образува мостове между двете вериги на ДНК и нарушава нейния синтез.

Показания: В комбинация с 5-FU и фолиева киселина за адювантна терапия на карцином на колона фаза III (C по Dukes), след пълно отстраняване на първичния тумор; лечение на метастатичен КРК.

Приложение: При КРК оксалиплатин се прилага в комбинации през 15 дни по 48 непрекъснати часа, при рак на стомаха комбинацията се изпълнява за 3 h, при рак на панкреаса има „спасителна“ схема, при която се изисква много добър подбор на болните – ФОЛФИРИНОКС. Нужната ЕД оксалиплатин се разрежда с 250 до 500 ml 5% глюкоза, така че да се достигне концентрация по-ниска от 0,2 mg/ml. Инфузира се венозно в продължение на 3 до 6 h. Препоръчителната доза оксалиплатин при адювантно лечение е 85 mg/m² през интервали от 2 седмици в продължение на 6 мес. (12 цикъла). Препоръчителната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен КРК е 85–85 mg/m² на всеки 2 седмици. Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините.

Нежелани реакции: Периферна невропатия (парестезии по крайниците, гърчове, диестезия в областта на устните, ларингоспазъм). Тези явления се провокират и засилват при ниски температури. Други НЛР: Гадене, повръщане, диария. При комбинация с 5-FU се засилват НЛР. Понякога се наблюдават анемия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към платинови координационни комплекси, бременност, кърмене.

L01XC Моноклонални антитела

BEVACIZUMAB – INN (АТС код: L01XC07)

●**Avastin®** (Рош България ЕООД) – концентрат за получаване на инфузионен разтвор 100 mg/4 ml и 400 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Представява рекомбинантно хуманизирано МАВ, което се свързва избирателно с човешкия VEGF и неутрализира неговата биологична активност. Биологичният полуживот на препарата е 19 дни за мъжете и 20 дни за жените.

Показания: Метастатичен карцином на колона или ректума в комбинация с първа линия ХТ; за лечение на НДКБК, РМЖ и бъбреците.

Приложение: Клинично са изследвани две комбинации – AVF2107g и AVF780g. При двете комбинации бевацизумаб се инфузира венозно в доза 5 mg/kg/14 дни, като първата инфузия продължава 90 min; при добра поносимост втората инфузия продължава 60 min; при добра поносимост и след втората инфузия следващите продължават по 30 min. AVF2107g комбинацията е химиотерапевтична схема със седмично приложение на иринотекан/bolus 5-FU и калциев фолиат в продължение общо на 4 седмици от всеки 6-седмичен цикъл. AVF780g комбинацията е схема с bolus 5-FU и калциев фолиат в продължение общо на 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл. Преди i.v. инфузия от флакона се аспирира съответния обем концентриран разтвор на бевацизумаб, изчислен въз основа на ЕД – 5 mg/kg т.м. и той се разрежда с физиологичен разтвор до общ обем 100 ml.

Нежелани реакции: Най-сериозните НЛР, предизвикани от бевацизумаб, са перфорации на СЧТ и кръвоизливи. Той може да повлияе неблагоприятно зарастването на рани. Не е изследвана поносимостта и ефективността му при лица <18 г.

Противопоказания: Повишена чувствителност към бевацизумаб или неговите съставки; свръхчувствителност към лекарствени продукти от овариални клетки на китайски хамстер или други рекомбинантни или хуманизирани антитела; бременност, кърмене, лица под 18 г.

BLINATUMOMAB – INN (АТС код: L01XC17)

●**Blincyto®** (Amgen Europe B.V.) – лиофилизиран прах 35 mcg плюс 10 ml стерилен физиологичен разтвор във флакони във флакон (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Приготвяният за i.v. разтвор на blinatumomab се доставя от вашия доставчик в инфузионен сак в специален пакет, който може да се

съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазват изискванията на производителя с използване на игли с размер 21–23 и предварително напълнени с 250 ml стерилен физиологичен разтвор пластмасови сакове. ▼ Анализът показва, че възрастта, полът, т.м. и т.п. не влияят върху фармакокинетиката на блинатумоаб. ▲ По време на непрекъснатата 28-дневна i.v. инфузия в продължение на 4 седмици се наблюдава Т-клетъчна активация и преразпределение (Т-клетъчна адхезия към съдовия ендотел и/или преселване от тъканите), намаляване на периферните В-клетки и преходно повишение на някои цитокини (IL-2, IL-10 и IFN-γ).

Показания: Рецидивирала или рефрактерна В-прекурсорна ОЛЛ, отрицателна за Филаделфийска хромозома у възрастни.

Приложение: Един цикъл на лечение с blinatumomab включва 4-седмични венозни инфузии с *инфузионна помпа*, последвани от от свободен от терапия 2-седмичен интервал. При пациенти с т.м. ≥ 45 kg по време на първия 28-дневен цикъл blinatumomab се инфузира венозно в ДД 9 mg/kg в дни 1–7, след което се продължава с ДД 28 mg/kg в дни 8–28. След пауза от 14 дни лечебният курс се повтаря. Общият брой на 28-дневни цикли е ≤ 5. В дните 1–8 на цикъл I, а също при рестартиране на всеки нов цикъл (II–V) 60 min преди инфузията на blinatumomab се прави *премедикация с дексаметазон* (20 mg i.v.). Трябва да се има предвид, че съдържанието на 1 опаковка blinatumomab при ДД 9 mg/kg се инфузира венозно в продължение на 24 h при скорост 10 ml/h. Същата доза може да се въведе в продължение на 48 h, но при скорост 5 ml/h; ДД от 28 mg/kg се влива в продължение на 24 h при скорост 10 ml/h. Хоспитализация на пациентите е необходима в първите 9 дни от първия цикъл и първите два дни от всеки следващ цикъл. Ако след нежелано събитие се наложи прекъсване на терапията за не повече от 7 дни, започният 28-дневен цикъл следва да продължи с включване на дните преди и след прекъсване на същия цикъл. Ако прекъсването обаче е за повече от 7 дни, трябва да се стартира нов 28-дневен цикъл.

Нежелани реакции: Инфузионни реакции (фебрилитет, студени тръпки, тремор), зачервяване на лицето, инфекции, главоболие, фебрилна неутропения, периферен оток, гадене, хипокалиемия, запек, анемия, кашлица, неутропения, коремна болка, хипотензия, безсъние, отпадналост, говорни смущения, дезориентация, загуба на съзнание, гърчове.

BRENTUXIMAB VEDOTIN – INN (ATC код: L01XC12)

● **Adcetris®** (Takeda Pharma A/S) – прах 50 mg във флакони (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Брентуксимаб се свързва с CD30-протеина, локализиран на повърхността на туморните клетки и спира тяхното делене.

Показания: CD30-позитивен Ходжкинов лимфом, който не отговаря на автоложна клетъчна стимулация; CD30-позитивен системен анапластичен голям клетъчен лимфом, неотговарящ на друга терапия.

Приложение: Продуктът се разтваря с физиологичен разтвор, 5% глюкоза или разтвор на Рингер. Препоръчаната доза е 1.8 mg/kg т.м., въведена под форма на 30-минутна венозна инфузия с общ обем 150 ml, през интервали от 21 дни. Преди всяка инфузия е необходимо изследване на ПКК. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време и след инфузията за проява на НЛР. Лечението продължава до евентуално влошаване на заболяването или проява на тежки НЛР. При клинични изпитвания brentuximab е прилаган до 12 мес. При УБФ или УЧФ лечението може да започне с 1.2 mg/kg т.м.

Взаимодействия: Комбинацията brentuximab/bleomycin е силно пулмотоксична. Комедикацията със силни инхибитори на CYP3A4 и Р-гликопротеинови инхибитори може да повиши случаите на неутропения.

Нежелани реакции: Неутропения, тромбоцитопения, запек/диария, повдигане, повръщане, периферна двигателна невропатия с нарушения в координацията на движенията, периферна сензорна невропатия (засягаща ръцете и ходилата), демиелинизираща полиневропатия, хипергликемия, спиналгия, стягане в гърдите, туморолитичен синдром с възможен с фатален изход, синдром на Stevens-Johnson, инфекции, фебрилитет, алергични прояви; при предозиране – хепато-, нефро- или пулмотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, комедикация с блеомицин.

SETUXIMAB (ATC код: L01XC06)

● **Erbix®** (Мерк България ЕАД) – инфузионен разтвор 100 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Съхранява се при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзва.* ▲ Цетуксимаб е *химерно моноклонално IgG₁ анти тяло*, получено от клетъчна линия на бозайник посредством рекомбинантна ДНК технология. Цетуксимаб има от 5 до 10 пъти по-голям афинитет от ендегенните лиганди спрямо EGFR. Той се свързва с този рецептор, блокира го и инхибира неговата функция, насочвайки ефекторните цитотоксични клетки към EGFR-експресиращите туморни клетки. Това води до анти тяло-зависима клетъчно медирана цитотоксичност. В условия *in vitro* и *in vivo* cetuximab инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза на човешки туморни клетки, експресиращи EGFR. Инхибира също експресията на ангиогенните фактори от туморните клетки и предизвиква намаляване на туморната неоваскуларизация и метастаза.

Показания: В комбинация с irinotecan cetuximab е показан за лечение на пациенти с *метастатичен КРК, експресиращ EGFR и съдържащ «див тип» (немутирани) верси на семейство от гени, наречено “RAS”*; в комбинация с ХТ, основаваща се на иринотекан; при ХТ от първа линия в комбинация с FOLFOX; като монотерапия при болни след неуспешен лечебен курс, базиран на оксалиплатин или иринотекан, които имат непоносимост към иринотекан. Експресията на EGFR трябва да се изследва в лабораторни условия. Приема се, че изследваният тумор е EGFR-положителен, ако се идентифицира поне една оцветена клетка. *Около 80% от пациентите с КРК показват EGFR-експресиращ тумор* и лечението с cetuximab е подходящо за тях. Cetuximab е подходящ също за лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията (в комбинация с лъчетерапия при локално авансирало заболяване; в комбинация с ХТ, базирана на платина, по повод на рецидивирало и/или метастатично заболяване).

Приложение: Cetuximab се инфузира i.v. един път седмично. Първоначалната доза е 400 mg/m². При всяка следваща инфузия, направена през 7 дни, се използва доза от 250 mg/m². Ако cetuximab се прилага едновременно с irinotecan, трябва да се има предвид фармакотерапевтичната информация за този продукт. Иринотеканът не трябва да се прилага по-рано от 60 min след приключване на инфузията на cetuximab. Препоръчва се лечението с cetuximab да продължи, докато не настъпи прогресия на основното заболяване. Cetuximab се влива венозно чрез вътрешно филтриране с инфузионна помпа, по капков метод или чрез инжекционна помпа. Първата инфузия следва да продължи 2 h. Следващите седмични инфузии могат да продължат 1 h. Максималната инфузионна скорост не трябва да превишава 5 ml/min. Ако по време на инфузията се наблюдават признаци на свръхчувствителност от I или II степен, инфузионната скорост трябва да се намали и с намалена скорост трябва да се провеждат всички следващи инфузии при предварителна антихистаминова профилактика. *Преди първата венозна инфузия пациентът трябва да бъде премедикаран с антихистаминов препарат.* Антихистаминова премедикация е препоръчителна и при всяка следваща инфузия. Изисква се пряко лекарско наблюдение по време на първата инфузия и поне 60 min след нейното завършване. Необходимо е да бъде предвидено осигурена апаратура за възстановяване на жизнените функции.

Нежелани реакции: Алергични реакции при 5% от случаите (от тях половината са тежки). Леките и умерените алергични реакции (съответно от I или II ст.) включват фебрилитет, втрисане, гадене, обрив или диспнея. Тежките реакции (от III или IV ст.) се проявяват най-често по време или до 1 h след първата инфузия с бронхоспазъм, хрипове, дрезгав глас, затруднен говор, уртикария и/или артериална хипотензия. *Други НЛР:* Хипомагнезиемия, зрителни нарушения (конюнктивит при 5%), диспнея (при 25% от случаите), кожни реакции (при над 80% от пациентите, като в около 15% от случаите са тежки) – обрив (обхващащ до 50% от т.п.; при реакциите на свръхчувствителност от III ст. обривът е още по-голям). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към cetuximab от III или IV степен. Препоръчва се жените да не кърмят по време на ХТ с cetuximab и 30 дни след нейното спиране.

DARATUMUMAB – INN (ATC код: L01XC24)

● **Darzalex®** (Janssen-Cilag International N.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 2% в стъклени флакони по 5 и 20 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Даратумумаб е hMAV – IgG₁кара. Той се свързва с CD38 протеина, експресиран върху повърхността на миеломните туморни клетки, и индуцира апоптоза.

Показания: Възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято прешествваща терапия, включваща протеозомен инхибитор и имуномодулатор, е показала прогресия на заболяването.

Приложение: Препоръчаната ЕД даратумумаб е 16 mg/kg т.м., инфузирана венозно по следната В тази доза продуктът се прилага от 1^{ва} до 8^{ма} седмица – 1 път седмично; от 9^{та} до 24^{та} седмица – през интервал от 14 дни и от 25^{та} седмица до прогресия на заболяването – през интервал от 28 дни. Разтворът за инфузия се получава посредством разреждане с физиологичен разтвор (табл. L4). Той може да се съхранява при стайна температура 15 h, а при температура от 2 до 8 °C 24 h.

Таблица L4. Скорост на i.v. инфузия на даратумамаб

	Инфузионен обем	Начална инфузионна скорост (1 ^{ви} час)	Промяна на Скоростта	Максимална скорост на инфузия
Първа инфузия	1000 ml	50 ml/h	50 ml/h	200 ml/h
Втора инфузия	500 ml	50 ml/h	50 ml/h	200 ml/h
Трета инфузия	500 ml	100 ml/h	50 ml/h	200 ml/h

Нежелани реакции: Неутропения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия; назофарингит, назална конгестия, КГДП, диспнея, пневмония; отслабване на апетита, диария/запек, повръщане; главоболие, фебрилитет, треска, отпадналост; спиналгия, артралгия, миалгия; алергичен ринит, бронхоспазъм, хипоксия, хипертензия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция, бременност, кърмене.

DINUTUXIMAB – INN (ATC код: L01XC00)

● **Unituxin®** (United Therapeutics Europe Ltd) – концентрат 3,5 mg/ml във флакони с обем 5 ml (оп. 1 бр.). *Този продукт е обект на допълнително мониториране за НЛР.* ▲ Динутуксимаб разпознава, селективно се свързва и атакува гликолипид GD2, който е експресиран върху невробластомните ракови клетки.

Показания: За лечение на високорисков невробластом при деца на възраст от 1 до 17 г. (след предшествваща индукционна ХТ с постигнат поне частичен отговор), последвана от миелоаблативна терапия и автологна трансплантация на стволови клетки. Динутуксимаб се прилага едновременно с гранулоцит/макрофаг колони-стимулиращ фактор, IL-2 и изотретиноин.

Приложение: Динутуксимаб се инфузира венозно в 4 последователни дни ежесечно през първите 5 мес. Препоръчаната ДД е 17,5 mg/m². Първите инфузии се провеждат със скорост 0,875 mg/m²/h в продължение на 30 min. В зависимост от поносимостта скоростта на инфузия може да се повиши постепенно до 1,75 mg/m²/h.

Нежелани реакции: Болка, фебрилитет, лимфопения, хипотензия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипоалбуминемия, анемия, неутропения, диария, уртикария, повипени плазмени нива на АЛАТ и АСАТ.

ELOTUZUMAB – INN (ATC код: L01XC23)

● **Empliciti®** (Bristol-Mayers Squibb) – стъклени флакони, съдържащи прах по 300 и 400 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Елотузумаб представлява IgG₁ hMAV.

Показания: В комбинация с леналидомайд и дексаметазон за лечение на мултиплен миелом при възрастни, на които е била проведена поне една предходна терапия.

Приложение: (1) Около 45 до 60 min преди i.v. инфузия на елотузумаб се провежда премедикация с дексаметазон (8 mg i.v.), дифенхидрамин (25 до 50 mg p.o.) или еквивалентен на него H₁-блокатор, ранитидин (50 mg i.v., респ. 150 mg p.o.) или друг H₂-блокатор и парацетамол (650 до 1000 mg p.o.). (2) Препоръчаната доза lenalidomide е 25 mg p.o. един път дневно в ден 1, 8, 15 и 22 на първите два цикъла и след това в същата доза, но само в ден 1 и 15 в следващите цикли. Леналидомайд се приема най-малко 2 h след i.v. инфузия на елотузумаб. (3) При първите два 28-дневни цикъла се прилага дексаметазон перорално в доза 28 mg един път на ден от 3 до 24 h преди венозната инфузия на елотузумаб в ден 1, 8, 15 и 22. Освен това дексаметазон се въвежда венозно премедикационно в доза 8 mg в същите дни 45 до 60 min преди самата i.v. инфузия. От третия 28-дневен цикъл нататък дексаметазон се прилага перорално един път на ден в следните дози: ден 1 и 15 – 28 mg и ден 8 и 22 – 40 mg. (4) Изходният концентриран разтвор се получава като 300 mg елотузумаб се разтвори с 13 ml апиrogenна вода за инжекции, а тази от 400 mg – със 17 ml. След разтваряне полученият концентрат съдържа в 1 ml 25 mg субстанция. Препоръчаната ЕД елотузумаб е 10 mg/kg. От концентрирания разтвор при изчисление на необходимата ЕД от флакона, съдържащ 300 mg елотузумаб, могат да се изтеглят и разреждат с физиологичен разтвор (респ. 5% глюкоза) максимум до 12 ml, а от флакона с 400 mg елотузумаб – максимум до 16 ml. Обемът на разреждателя е 230 ml. За получаване на разтвора се използват подходящи спринцовки и игли с размер ≤ 18. Разтворите се приготвят ex tempore. Препаратът се инфузира венозно в 28-дневни терапевтични цикли по следната схема: през първите два цикъла – в ден 1^{ви}, 8^{ми}, 15^{ти} и 22^{ри}, а в следващите 28-дневни цикли – в ден 1^{ви} и 15^{ти}. Разрежденият разтвор се инфузира венозно със скорост от 0,5 до 5 ml/min съобразно поносимостта на пациента. Препоръчва се първата инфузия в ден 1 от първия цикъл в първите 30 min да се провежда със скорост 0,5 ml/min, в следващите 30 min – 1 ml/min и през последните 30 min – 2 ml/min. Препоръчва се също втората инфузия в ден 8 от първия цикъл в първите 30 min да се провежда със скорост 3 ml/min, а в следващите 60 min – 4 ml/min. Ори добра поносимост всички останали инфузии се провеждат със скорост 5 ml/min. Терапията продължава до прогресия на заболяването или проява на симптоми на неприемлива токсичност.

Нежелани реакции: Лимфопения; назофарингит, herpes zoster, КГДП, орофарингеална болка, кашлица, пневмония; алергични реакции; диария; болка в гърдите, пирексия, потене (особено нощем), отпадналост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция, бременност, кърмене.

IPILIMUMAB – INN (ATC код: L01XC11)

●Yervoy® (Bristol Mayers Squibb Pharma EEIG) – концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони, съдържащи съответно 50 mg/10 ml и 200 mg/40 ml ипилимумаб (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ипилимумаб е човешко анти-CTLA-4 моноклонално IgG_{1k} антитяло, продуцирано в овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Показания: Напреднал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни.

Приложение: Продуктът се инфузира i.v. в продължение на 90-минутна инфузия 4 поредни пъти в доза 3 mg/kg т.м. през интервали от 21 дни. Преди инфузия препаратът се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза до получаване на разтвор с концентрация от 1 до 4 mg/ml.

Нежелани реакции: Анемия (вкл. хемолитична), лимфопения, тромбоцитопения, еузинофилия, неутропения, туморна болка, алергични прояви, хипотиреозидизъм, хипопититаризъм (вкл. хипофизит), адренална недостатъчност, аутоимунен тиреоидит, хипонатриемия, алкалоза, хипофосфатемия, хипокалциемия, туморен литичен синдром, паметови нарушения, конфузия, депресия, периферна сензорна невропатия, понижено либидо, асептичен менингит, мъъчен оток, атаксия, тремор, дизартрия, замъглен визус, болка в очите, увеит, кръвоизлив в стъкловидното тяло, УЧФ, дерматит, витилиго, алопеция, артралгия, миалгия, полимиозит, уроинфекции, респираторни инфекции, сепсис, полиорганна недостатъчност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

NECITUMUMAB – INN (ATC код: L01XC22)

●Portrazza® (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 800 mg/50 ml във флакон (оп. 1 бр.). *Този продукт е обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Нецитумумаб е рекомбинантно човешко IgG₁ MAB, което блокира рецептор 1 на EGF. Активирането на EGFR корелира с прогресията на малигномите.

Показания: В комбинация с гемцитабин и цисплатин за лечение на локално авансирал или сквамозен НДРБД с експресия на рецептора на EGF при възрастни, които преди това не са били подложени на ХТ по тази схема.

Приложение: Лечението с нецитумумаб започва след провеждане на 6 химиотерапевтични цикъла с гемцитабин и цисплатин. Препоръчаната доза нецитумумаб е 800 mg под форма на 60-минутна венозна инфузия, съответно на ден 1 и ден 8 от всеки триседмичен цикъл. При необходимост от намаляване на скоростта на инфузия, нейната продължителност може да достигне максимум 2 h.

Предупреждения и предпазни мерки: Пациентите трябва да бъдат мониториран за инфузионно-свързани реакции. При анамнеза за предишни реакции на токсичност от степен 1 или 2 или инфузионно-свързани НЛР спрямо нецитумумаб е необходима премедикация с ГКС и антипиретик, наред с регулярния H₁-блокатор. Не е необходима корекция на дозата при болни с умерено УБФ. Няма клинични данни за приложение на този продукт при УЧФ.

Нежелани реакции: Уроинфекции, дизурия, главоболие, дисгеузия, конюнктивит, венозни и артериални тромбоемболически инциденти, хемоптозис, епистаксис, орофарингеална болка, повърхоща, стоматит, дисфагия, разязвяване на устната лигавица, мускулни спазми, кожни реакции (обриви, акне, сърбеж, палмаро-плантарен еритродизестичен синдром), алергични прояви, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипокалиемия, загуба на т.м.,

пирексия. **Противопоказания:** Болни с анмнеза за тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност към нецитумумаб или някое от помощните вещества (натриев цитрат, лимонена киселина, глицин, манитол, полисорбат).

NIVOLUMAB – INN (ATC код: L01XC01)

● **Nivolumab BMS®** (Bristol-Mayers Squibb EEIG) – 10 mg/ml концентрат за венозна инфузия във флакони по 4 и 10 ml (оп. по 1 бр). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Opdivo®** (Bristol-Mayers Squibb EEIG) – 20 mg/ml концентрат за венозна инфузия във флакони по 4 и 10 ml (оп. по 1 бр). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ниволумаб блокира рецептора на програмираната клетъчна смърт (PD-1 рецептор) и повишава способността на Т-клетките на имунната система да убиват меланомните клетки. Opdivo е показан е за лечение на авансирал неоперабилен или метастичен меланом, а Nivolumab BMS за терапия на локално авансирал или метастатичен сквамозен НДКБД. От концентрата се приготвя инфузионен разтвор, който се въвежда венозно в доза за възрастни 3 mg/kg в продължение на ≥ 60 min, като процедурата се повтаря през интервал от две седмици. Основните НЛР с честота от 1 до 10% включват: отпадналост, диария, гадене, обриви, сърбеж.

OBINUTUZUMAB – INN (ATC код: L01XC15)

● **Gazyvaro®** (Roche Registration Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 1000 mg/40 ml във флакони (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Обинутузумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално тип II анти-CD20 IgG₁ антитяло. Той изборително се свързва с CD20 трансмембрания антиген, локализиран в немалигнените и малигнените В-лимфоцити. В *in vitro* условия този продукт предизвиква директна клетъчна смърт. Той медира антитяло-зависими клетъчна цитотоксичност и фагоцитоза. При 35% от наблюдаваните случаи се наблюдава възстановяване на В-лимфоцитите в рамките на 12 до 14 мес. след спиране на терапията.

Показания: В комбинация с хлорамбуцил за терапия на възрастни с нелекувана преди това ХЛЛ и с коморбитет, при които е неподходяща ХТ с пълна доза флударабин.

Приложение. Обинутузумаб се инфузира венозно, като преди това изходният концентриран разтвор не трябва да се разклаща. Той се разрежда съответно: 100 mg/4 ml се разреждат до 100 ml, 900 mg/36 ml се разреждат до 250 ml и 1000 mg/40 ml се разреждат до 300 ml с физиологичен разтвор. Терапевтичният протокол включва 6 цикъла, всеки с продължителност 28 дни. (1) Лечението стартира със 100 mg като инфузията продължава 4 h под строгия контрол на лекаря, следящ за НЛР. При добра поносимост в ден 2 се вливат 900 mg от продукта. В ден 15 и ден 18 от първия цикъл се инфузират по 1000 mg обинутузумаб. (2) През останалите пет цикъла препаратът се инфузира венозно само в ден 1 от всеки цикъл в доза 1000 mg. На пациентите се прилагат също подходящи лекарства (i.v. ГКС, р.о. антипиретични аналгетици, Н₁-блокери), за да се намали риска от развитие на инфузионни и други НЛР.

Нежелани реакции: с честота от 1 до 10%: Свързани с инфузията странични ефекти (назофарингит, фебрилитет, локална болезненост в областта на въвеждане, треска, хипотензия), неутропения, тромбоцитопения, анемия, диария, хиперпирексия, артралгия, миалгия. *Редки НЛР:* туморолитичен синдром (дължащ се на разрушаване на ракови клетки), хиперурикемия, предсърдно мъждене, прогресивна мулфокална енцефалопатия, кожен плоскоклетъчен карцином, уроинфекции, herpes zoster. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

OLARATUMAB – INN (ATC код: L01XC27)

● **Lartruvo®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 500 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Флаконът не трябва да се разклаща. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Терминалният полуживот на препарата е 11 дни. ▲ Оларатумаб е IgG₁ MAB – антагонист на рецептор алфа на PDGF, експресиран върху туморни и стромални клетки. Като се свързва с този рецептор, той го блокира и потиска нарастването на тумора.

Показания: В комбинация с доксорубин оларатумаб е показан при пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, неподлежащи на оперативна или лъчетерапия, ако преди това те не са били лекувани с доксорубин.

Приложение: Препоръчителната доза оларатумаб е 15 mg/kg под форма на i.v. инфузия на ден 1 и ден 8 от всеки 21-дневен цикъл до прогресия на заболяването или до проява на неприемлива токсичност. *Преди инфузията продуктът се разрежда с физиологичен разтвор. Инфузията продължава 60 min, като нейната максимално допустима скорост не трябва да превишава 25 mg/min.* Продуктът се прилага в комбинация с доксорубин до 8 терапевтични цикъла, последвано от инфузия на оларатумаб при болни без прогресия на малигнома. Доксорубин се прилага на ден 1 от всеки цикъл, последван от инфузия на оларатумаб. При ПНВ или пациенти с леко до умерено увредена чернодробна или бъбрена функция дозирането на оларатумаб не се променя.

Взаимодействия: По принцип MAB не се метаболизира чрез CYP ензимите или други ензими, метаболизиращи лекарства. Затова не се очаква комедикацията на оларатумаб с лекарства инхибитори или индуктори да повлиянеговия метаболизъм.

Предупреждения и предпазни мерки: При всички болни е необходима интравенозна премедикация с Н₁-блокери (например дифенхидрамин) и ГКС (например дексаметазон). Премедикацията се извършва 30 до 60 min преди инфузията на оларатумаб, съответно на ден 1 и 8 от първия терапевтичен цикъл. При следващите цикли се провежда премедикация само с Н₁-блокери (например дифенхидрамин) по същия начин. Ако пациентът развие РСИ степен 1 или 2, инфузията на MAB се прекратява и се прилагат парацетамол, Н₁-блокери (например дифенхидрамин) и ГКС (например дексаметазон) в зависимост от необходимостта. После при всички следващи инфузии трябва да се прилага премедикация с парацетамол, Н₁-блокери и ГКС. Ако венозното въвеждане на Н₁-блокери е невъзможно, същият трябва да се приложи орално най-малко 90 min преди MAB.

Нежелани реакции: Неутропения, лимфопения, главоболие, диария, мукозит, гадене, повръщане, мускулно-скелетна болка, РСИ (втрисане, фебрилитет, диспнея в 12,5% от случаите). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

PANITUMUMAB – INN (АТС код: L01XC08)

● **Vectibix®** (Amgen) – 20 mg/ml концентрат за венозна инфузия. ▲ Свързва се с екстрацелуларния домен на EGFR и предотвратява неговото действие.

Показания: Метастатичен КРК, експерсиращ EGFR, с немутирал (див тип) KRAS ген, като: а) първа линия в комбинация с FOLFOX; б) втора линия в комбинация с FOLFIRI при пациенти, получавали флуоропиримидин-базирана ХТ (без иринотекан); в) като монотерапия след неуспех на химиотерапевтичен протокол, включващ флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан.

Приложение: Разрежда се *ex tempore* със 100 ml физиологичен разтвор, без разклащане. Разтворът за инфузия не трябва да е по-концентриран от 10 mg/ml. Vectibix се въвежда посредством венозна инфузия в продължение на 60 min в доза 6 mg/kg. Дози над 1000 mg се разреждат със 150 ml физиологичен разтвор и се въвеждат в продължение на 90 min.

Нежелани реакции: Кожни инфекции (акне и др.), зрителни нарушения, внезапна гръдна болка, суха кашлица, затруднено дишане, астения, безапетитие, загуба на т.м., оток на лицето, глезените или стъпалата, чувство за жажда и горещина, замаяност.

PEMBROLIZUMAB – INN (АТС код: L01XC18)

● **Keytruda®** (MSD Ltd) – лиофилизиран прах 50 mg за приготвяне на концентрат за инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ▲ Пембролизумаб представлява високо селективно хуманизирано моноклонално IgG4 антителило. Той блокира PD-1 рецепторите, локализиращи върху повърхността на клетъчната мембрана и активира Т-клетъчно медиран имунен отговор срещу туморните клетки.

Показания: За монотерапия на авансирал (неоперабилен или метастатичен) *меланом* при възрастни.

Приложение: Пембролизумаб се прилага в доза 2 mg/kg под форма на венозна инфузия с продължителност 30 min през интервали от 21 дни. Отначало се приготвя изходния разтвор с концентрация 25 mg/ml, като към флакона с 50 mg лиофилизат се добавят 2.3 ml стерилна апиrogenна вода. Флаконът се завъртва бавно, без да се разклаща. Изваждат се 5 ml, за да изчезнат мехурчетата. Разтворът за инфузия трябва да е с концентрация от 1 до 10 mg/ml. Той се получава от изходния разтвор чрез разреждане с физиологичен разтвор или 5% декстроза.

Нежелани реакции: Отпадналост, анемия, хипергликемия, хипонатриемия, хипоалбуминемия, сърбеж, кашлица, гадене, артралгия, диария, главоболие, миалгия, фебрилитет, инфекции на ГДП, спиналгия, витилиго.

PERTUZUMAB – INN (АТС код: L01XC13)

● **Perjeta®** (Roche Registration Ltd) – концентрат 420 mg/14 ml за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Пертузумаб е хуманизирано IgG1 MAB, чийто таргет е HER2. Пертузумаб медира антителило-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност.

Показания: (1) В комбинация с трастузумаб и доцетаксел за лечение на метастатичен РМЖ у пациентки, при които не е провеждана анти-HER2 терапия или ХТ. (2) Неoadjuватна терапия на РМЖ в комбинация с трастузумаб и ХТ на възрастни пациентки с HER2-позитивен, локално напреднал и възпален РМЖ или РМЖ в ранен стадий, но с висок рецидивиращ риск.

Приложение: (1) Лечението стартира с натоварваща доза *пертузумаб* 840 mg под форма на 60-минутна венозна инфузия. След това терапията продължава с ПД от 420 mg/21 дни, инфузирана за 30 до 60 min. (2) *Трастузумаб* се инфузира венозно в начална натоварваща доза 8 mg/kg т.м., последвана от 6 mg/kg/21 дни. (3) *Доцетаксел* се инфузира венозно в доза от 75 до 100 mg/m²/21 дни.

Нежелани реакции: Инфекции на ГДП, фебрилна неутропения, левкопения, анемия, сърбеж, обриви, периферна невропатия, главоболие, дисгеузия, диария/запек, повръщане, стоматит, алопеция, миалгия, артралгия, паронихия, плеврален излив, левокамерна дисфункция (вкл. конгестивна СН). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

RAMUCIRUMAB – INN (АТС код: L01XC00)

● **Cyramza®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор във флакон по 100 mg/10 ml (оп. по 1 и 2 бр.) и 500 mg/50 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е разрешен от EMA с изискване за допълнително мониториране.* ▲ Антагонист на рецептор 2 на човешкия VEGF.

Показания: В комбинация с паклитаксел при възрастни болни с авансирал стомашен рак или аденокарцином на гастроезофагеалния преход с прогресия на заболяването след предшестваща ХТ с платинови координационни комплекси или флуоропиримидини. При противопоказания за използване на паклитаксел при същите показания се провежда монотерапия с рамусирумаб.

Приложение: Всяка инфузия на рамусирумаб се предшества от i.v. премедикация с H₁-блокатор (напр. дифенхидрамин). Препоръчаната доза рамусирумаб като моно- или комбинирана терапия е 8 mg/kg/14 дни под форма на 60-минутна i.v. инфузия. Продуктът се разрежда предварително до 250 ml с физиологичен разтвор. Има клинични изпитвания с окуражаващи резултати за използване на рамусирумаб при НДРБД и метастатичен РМЖ.

Нежелани реакции: При монотерапия – диария, главоболие, повишение на артериалното налягане; при комбинирана с паклитаксел ХТ – отпадналост, неутропения, диария, епистаксис; при комбинирана с доцетаксел ХТ – неутропения, астения, стоматит, мукозити.

RITUXIMAB – INN (ATC код: L01XC02)

● **Mabthera®** (F.Hoffmann-La Roche Inc.) – концентрат за инфузионен разтвор във флакони по 100 mg/10 ml (оп. 2 бр.) и 500 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ● **Truxima®** (Celltrion Healthcare Hungary Kft) – концентрат за инфузионен разтвор 500 mg/50 ml във флакони по 100 mg/10 ml (оп. 1 бр.). Флаконите се съхраняват в хладилник при температура 2 °C. ▼ Има $t_{1/2}$ 60 h след първата i.v. инфузия и 174 h след четвъртата инфузия. ▲ Rituximab е моноклонално антитяло (IgG₁-капа имуноглобулин) с антинеопластична активност. Действа срещу CD20-антигена, локализиран върху повърхността на нормалните и малигнените В лимфоцити.

Показания: Неходжкинови лимфоми; ХЛЛ, РА (вж. гл. M01C – БМАРЛ), *грануломатоза с полиангит*.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Инфузира се i.v. в доза 375 mg/m² 1 път седмично. Курсът на лечение включва 4 инфузии (съответно на 1-ия, 8-ия, 15-ия и 22-ия ден). Първата инфузия започва със скорост 50 mg/h. Ако не се проявят реакции на свръхчувствителност през интервали от 30 min, скоростта на инфузията се увеличава с 50 mg/h до достигане максимално 400 mg/h. Ако е имало антихипертензивна терапия, инфузията е възможна 12 h след нейното прекъсване. По време на инфузията се мониторира ПМК и броят на тромбоцитите. Разредени разтвори за инфузия с концентрация 1 до 4 mg/ml се получават с физиологичен разтвор. Те могат да се съхраняват при температура от 2 до 8 °C в продължение на 24 h, а при стайна температура – 12 h. Разтворите трябва да се пазят от пряка слънчева светлина.

Нежелани реакции: С честота >10% – главоболие, гадене, левкопения, фебрилитет, астения, ангиоедем, намаляване В-клетките при 70 до 80% от пациентите; 1 до 10% – хипотензия, миалгия, замаяност, сърбеж, обриви, абдоминални болки, тромбоцитопения, неутропения, анемия, бронхоспазм, ринит, фарингит; <1% – камерна или SV тахикардия по време на инфузиите, стенокардни оплаквания и миокарден инфаркт 4 дни след инфузията, апластична анемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или неговите съставки.

TRASTUZUMAB – INN (ATC код: L01XC03)

● **Herceptin®** (F.Hoffman-La Roche Inc.) – прах 150 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ● **Kadcyla®** (Roche Registration Ltd) – прах съответно 100 mg и 160 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ▲ HER2 е протеин, открит в клетки, които функционират нормално. Той представлява ключ за регулиране на клетъчния растеж. Свръхекспресията на HER2 причинява засилване на клетъчния растеж и репродукция, което от своя страна води до развитие на агресивни форми на РМЖ. Свръхекспресията на HER2 се установява при около 30% от пациентките с РМЖ. Такива пациентки са резистентни на цитостатична и цитотоксична химиотерапия. Тестирането за експресия на HER2 протеина се извършва със специален метод на оцветяване на биопсичния материал в патологични лаборатории. След това хистопатологът класифицира тумора като HER2 позитивен или HER2 негативен. Trastuzumab е *имуномодулятор* от групата на MAB. Получен е по биотехнологичен път. Trastuzumab се закрепва за HER2 протеина рецептор на клетъчната повърхност и забавя растежа и разпространението на тумора.

Показания: ① Метастазирал РМЖ, свръхекспресирал HER2 на ниво 3+, установено имунохистохимично: а) като монотерапия на пациентки, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод на метастазирало заболяване; б) в комбинация с паклитаксел за лечение на пациентки, които не са били лекувани с ХТ за метастазирало заболяване и при които използването на антрациклин е неподходящо; в) в комбинация с доцетаксел при пациентки, които не са били лекувани с ХТ за метастазирало заболяване. ② За лечение на пациентки с HER2 положителен РМЖ в ранен стадий след хирургия, неадювантна или адювантна ХТ и лъчетерапия (ако е приложена).

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: При монотерапия и комбинирана терапия с паклитаксел или доцетаксел се препоръчват натоварваща и последващи дози. ① *Седмична схема при метастазирал РМЖ.* Препоръчаната начална натоварваща доза трастузумаб е 4 mg/kg т.м. Препоръчаните последващи седмични дози са 2 mg/kg т.м., като се започне една седмица след натоварващата доза. Трастузумаб се въвежда *венозно инфузионно* в продължение на 90 min. Пациентките трябва да бъдат наблюдавани не по-малко от 6 h след началото на първата инфузия и 2 h след началото на последващите инфузии. В случай, че се проявят фебрилитет и студени тръпки инфузията се прекратява до тяхното отзвучаване, след което се подновява. Ако началната натоварваща доза се е понесла добре, следващите инфузии могат да се съкратят на 30-ата минута. Трастузумаб трябва да се прилага до прогресиране на заболяването. ② *Триседмична схема при ранен стадий на РМЖ.* Началната натоварваща доза е 8 mg/kg т.м. Последващите дози са 6 mg/kg т.м. Те се инфузират за 90 min през интервали от 3 седмици. Лечението продължава 1 г.

Нежелани реакции: Треска, студени тръпки, слабост, гадене, диария, засилваща се кашлица; сърдечни НЛР (вентрикуларна дисфункция, конгестивна СН); левкопения; затруднено дишане и силна отпадналост поради намаляване броя на еритроцитите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки, СН, комедикация с кардиотоксични препарати.

L01XD Сензитайзери, използвани при фотодинамична/лъчева терапия

ТЕМПОРФИН – INN (ATC код: L01XD05)

● **Foscan®** (Biolitec Pharma Ltd) – инжекционен разтвор 20 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр. с ограничителен филтър). ▼ Темпорфин има нисък клирънс, дълъг елиминационен полуживот (65 h), голям обем на разпределение и СПП 86%. Елиминира се в жлъчката. ▲ Темпорфин е фоточувствителен агент, използван във фотодинамичната терапия на тумори. След i.v. приложение той се активира с *нетермична лазерна светлина*. Терапевтичният му ефект се дължи на освобождаване на АФК.

Показания: Палиативна терапия при пациенти с напреднал стадий на *сквамозоклетъчен карцином на главата и шията*, неповлиян от предшестваща терапия и неподходящ за лъчетерапия, хирургично лечение или системна химиотерапия.

Приложение: Фотодинамичната терапия с Foscap (темопорфин) се прилага само в специализирани онкологични центрове от подготвени специалисти. При възрастни, вкл. ПНВ, Foscap се въвежда чрез интравенозна каниюла в голяма вена на ръката (за предпочитане в кубиталната ямка), като еднократна бавна венозна инжекция в продължение на не повече от 6 min. Трябва да бъдат взети всички предпазни мерки срещу екстравазация. Тъмно-пурпурният цвят на разтвора и кехлибареният цвят на флакона правят визуалната проверка за частици невъзможна. Затова трябва да се използва ограничителният филтър като предпазна мярка. Каниюлата не трябва да се промива с физиологичен или какъвто и да е друг воден разтвор. Foscap не се разрежда. Дозата е 0,15 mg/kg т.м. Деветдесет и шест часа след инжектиране на препарата, мястото на лечение трябва да бъде облъчено със светлина с дължина на вълната 652 nm от подходящ лазерен източник. С помощта на специална фиброоптична микролеща светлината трябва да бъде насочена към цялата повърхност на тумора. Където е възможно, осветената област трябва да бъде продължена (увеличена) от полето на тумора с 0,5 cm. Интервалът между инжектирането на Foscap и лазерното облъчване не трябва да е по-къс от 90 и по-дълъг от 110 h. Необходимото количество светлина е 20 J/cm², доставено при излъчване на 100 mW/cm² към туморния участък, за време на облъчване, продължаващо 200 s. Всяко поле трябва да бъде облъчено еднократно по време на всеки лечебен курс. Могат да бъдат облъчени голям брой неприпокриващи се полета, но трябва да се внимава нито един участък от тъкан да не бъде подложен на по-висока от определената доза светлина. Тъканите, извън лекувания участък, трябва да бъдат изцяло защитени, за да се избегне фотоактивация чрез разпръскване или отразяване на светлината. Втори лечебен курс, след минимум 4 седмици, може да се проведе при пациенти, при които е подходящо предизвикване на допълнителна туморна некроза или отстраняване. Foscap е фоточувствителен. Ако той се издади от опаковката, трябва да се инжектира *ex tempore* или ако това е невъзможно, незабавно да бъде защитен от светлина. Трябва да се предотврати екстравазия в областта на венозната апликация на Foscap, но ако такава се появи, участъкът от ръката трябва да се пазят от светлина поне 3 мес. В случай на жизнено необходима спешна хирургична намеса през периода от 30-те дни след прилагане на Foscap, трябва да бъдат взети предпазни мерки, за да се предотврати прякото облъчване на пациента с хирургичните лампи.

Взаимодействия: Съществува вероятност от засилване на кожата фоточувствителност, ако Foscap се прилага заедно с други фотосенсибилизатори. Това е наблюдавано с локален 5-FU. Не са наблюдавани други взаимодействия, вкл. с CYP450 инхибитори.

Локални НЛР в областта на инжектиране: Болезненост (при 12% от случаите), която намалява при забавяне на вливането, и парене (3%). **Локални НЛР от страна на тумора:** Болезненост (15%), хеморагия (12%), болка в областта на лицето (13%), белег (12%), некроза в областта на устата (12%), дисфагия (11%), оток на лицето (11%), тризмус (8%), трудности при гълтане (5%), локална инфекция (8%), треска (8%), некроза на кожата (2%). **Фототоксични НЛР:** Изгаряне (3%), мехури (5%), еритем (5%), хиперпигментация (3%), слънчево изгаряне (3%). **Други НЛР:** Конституция (11%), повръщане (9%), анемия (8%), гадене (6%), световъртеж (2%). Всички пациенти, третирани с Foscap, стават временно фоточувствителни. Те не трябва да излагат кожата, лицето и очите си на директна слънчева или ярка изкуствена светлина през първите 15 дни. Фоточувствителните НЛР на кожата се причиняват от видимата светлина, поради което кремове и другите средства за защита от ултравиолетовата светлина в този случай са неефективни. Необходимо е пациентите постепенно да бъдат върнати към нормална светлина. При по-силни болки, предизвикани при терапия с Foscap, могат да се използват ненаркотични аналгетици, НСПВП или опиоидни аналгетици. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към темпорфин или някое от помощните вещества; порфирия или други заболявания, изострящи се от светлина; установена алергия към порфирина; тумори, ерозиращи голям или близко разположен до облъчвания участък кръвоносен съд; планирана операция в следващите 30 дни; съпътстващо заболяване на очите, предполагащо използване на светлинно-лъчев преглед през предстоящите 30 дни; съществуваща терапия с фоточувствителни лекарства. Не се препоръчва използването на Foscap по време на бременността и в периода на лактация. През първите 15 дни не трябва да се шофира.

L01XE Протеин киназни инхибитори

CABOZANTINIB – INN (ATC код: L01XE26)

● **Cabometyx®** (Ipzen Pharma) – филмирани таблетки по 20, 40 и 60 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ▼ Орално ефективен ТКИ с дълъг елиминационен $t_{1/2}$ (55 h) и висока степен на СПП ($\geq 99.7\%$).

Показания: За лечение на *възрастни пациенти* с прогресивен, нерезектабилен локално авансирал или метастатичен *медуларен тиреоиден карцином*; онкотерапия на възрастни с БКК след предшестваща ТТ срещу съответния VEGF.

Приложение: Лечението започва с ДД 140 mg перорално *на гладно* (2 h преди или 1 h след хранене). В зависимост от степента на НЛР ДД кабозантиниб може да се намали до 60 mg, а при непоносимост лечението се прекратява.

Взаимодействие: Следва да се избягва едновременното приемане на продукта със *силни CYP3A4 инхибитори* (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, вориконазол, големи количества пресен сок от грейпфрут).

НЛР с честота над 10%: Повишаване серумните нива на аминотрансферазите и TSH, диария или запек, хипертензия, лимфопения, хипокалциемия, стоматит, палмаро-плантарна еритродистезия, понижаване на апетита и т.м., гадене, болки в устата, неутропения, тромбоцитопения, умора, депигментации на косата, болки в корема, хипобилирубинемия, суха кожа, главоболие, дисфагия, мускулни спазми, еритем.

CERITINIB – INN (ATC код: L01XE28)

● **Zykadia®** (Novartis Europharm Ltd) – капсули 150 mg (оп. по 50 и 150 бр.). ▲ Анапластичната лимфом-киназа принадлежи към протеиновото семейство на рецепторните тирозин-кинази, стимулиращи клетъчния растеж и ангиогенезата, респ. и туморогенезата. Противораковата активност на церитиниб е свързана с блокиране на този ензим.

Показания: Възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа-положителен авансирал НДРБД, при които е проведена терапия с кризотиниб.

Приложение: Препоръчваната ДД за възрастни е 750 mg в един орален прием 2 h преди или 2 h след хранене. При проява на НЛР в зависимост от тяхната тежест ДД се намалява или лечението се прекратява.

Нежелани реакции (с честота 1 до 10%): Диария, гадене, повръщане, абнормни чернодробни тестове, гастралгия, безапетитие, запек, обриви, хиперкреатинемия, анемия, хипергликемия.

COBIMETINIB HEMIFUMARATE – INN (ATC код: още е неопределен)

● **Cotellic®** (Roche Registraion Ltd) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 21 и 63 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ BRAF е човешки ген, произвеждащ една от трите растежни сигнални трандукционни протеин кинази, наименована B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma). През 2002 г. беше установено, че при някои ракови заболявания у човек B-Raf мутира.

Показания: Показан в комбинация с *vemurafenib* за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.

Приложение: Cobimetinib се назначава орално в доза 20 mg/8 h в продължение на 21 последователни дни, като след пауза от 7 дни цикълът се повтаря. В зависимост от поносимостта на пациента онкотерапевтът може да намали ДД, временно да прекъсне терапията или напълно да я спре. При клинични изпитвания продуктът е прилаган в продължение на 12.3 мес. в комбинация с *vemurafenib*.

НЛР с честота ≥ 20%: Повръщане, фебрилитет, фотосензитивност, повишение на АЛАТ, АСАТ и КФК.

CRIZOTINIB – INN (ATC код: L01XE16)

● **Xalkori®** (Pfizer Ltd) – капсули по 200 и 250 mg (оп. по 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Кризотиниб е ниско-молекулен инхибитор на онкогенния вариант на ALK тирокиназния рецептор.

Показания: Първа линия терапия на възрастни пациенти с анапластичен лимфома-киназно (ALK)-позитивен, авансирал НДРБД.

Приложение: Препоръваната дозa кризотиниб е 250 mg два пъти на ден. При поява на първите НЛР (неутропения, аминотрансферазна елевация, гадене, повръщане) дозата се понижава на 200 mg два пъти на ден. При болни с КК под 30 ml/min началната доза е 250 mg дневно. След 4-седмично лечение при добра поносимост се преминава на 200 mg два пъти на ден.

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, левкопения, пневмонит (задух, кашлица, фебрилитет), жълтеница, отпадналост, потъмняване на урината, гадене, повръщане, намален апетит, болка в епигастриума, сърбеж, запек, болки в корема, аминотрансферазна елевация, хипофосфатемия, невропатия, дисгеузия, зрителни смущения, замаяност, брадикардия, обриви, СЧ перфорация, удължаване на QT интервала, СН, тератогенни ефекти. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко УЧФ.

DASATINIB – INN (ATC код: L01XE06)

● **Sprycel®** (Bristol-Myers Squibb) – филмирани таблетки по 20, 50, 70, 100 и 140 mg. ▲ Орално ефективен ТКИ с главни таргети BCR/ABL, Src, c-KIT и ephrin рецепторите.

Показания: Остра положителна на Филадельфийска хромозома лимфобластна левкемия при пациенти с непоносимост към други лекарства; хронична миелогенна левкемия.

Приложение: Приема се орално в доза 100 mg един път на ден, сутрин или вечер (със или без храна). При бластни кризи ДД е 140 mg. Таблетките се поглъщат цели, със или без храна. Не трябва да се приема пресен сок от грейпфрут, който повишава плазмените нива на препарата.

Нежелани реакции: Плеврален излив, БАХ, алергични прояви, отоци на глезените и подбедриците, синьо оцветяване на устните и кожата, главоболие, нарушения в концентрацията на вниманието, хипокалциемия, удължаване на QT интервала, тахикардия, астенция, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хепатотоксичност.

ERLOTINIB – INN (ATC код: L01XE03)

● **Erlotinib Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ● **Tarceva®** (Рош България ЕООД) – филмирани таблетки по 25, 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ● **Varlota®** (Alvogen Malta Operations Ltd) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ▼ При орална апликация МПК на Erlotinib се измерва след 4 h. Абсолютната бионаличност на препарата е 59%, СПП – 95%, $t_{1/2\beta}$ е 36,2 h, а времето за достигане на C_{ss} е около 7 до 8 дни. Erlotinib се метаболизира предимно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Той и метаболитите му се екскретират чрез жлъчката с фекалиите (над 90%). ▲ Erlotinib инхибира тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR), известен още като HER1. Този рецептор се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. Блокирайки тирозинкиназата, Erlotinib инхибира вътреклетъчното фосфорилиране в туморните клетки и предизвиква спиране на деленето и/или смърт.

Показания: За лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал *недребноклетъчен белодробен карцином* след неуспех поне на един химиотерапевтичен протокол преди това. Когато се предписва Erlotinib, трябва да се

отчетат факторите, свързани с продължителната преживяемост. Не е установена полза относно преживяемостта или други клинично значими ефекти при пациенти с EGFR-негативни неоплазми.

Приложение: Препоръчаната ДД Erlotinib е 150 mg, приета най-малко 1 h преди или 2 h след хранене. Когато е нужно коригиране на ДД, тя се намалява с по 50 mg. Комедикацията със субстрати на CYP450 и модулатори на биологичния отговор може да наложи корекция на ДД. Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефективността на Erlotinib и да увеличат токсичността му. У пушачи плазмените концентрации на препарата се понижават понякога значително.

Взаимодействия: Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефективността на Erlotinib и да увеличат токсичността му. У пушачи плазмените концентрации на препарата се понижават понякога значително. При пациенти, които в хода на терапията с Erlotinib развиват остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет), лечението трябва да се спре до изясняване на диагнозата. Ако се диагностицира интерстициално белодробно заболяване, лечението също се прекратява и при необходимост се започва адекватна терапия. При 54% от пациентите, лекувани с Erlotinib, се развива диария, изискваща терапия с лоперамид. В отделни случаи може да се наложи редуциране на ДД с по 50 mg. При много тежка диария с дехидратация на организма терапията се спира и се започва подходящо лечение. Таблетките Tarceva съдържат лактоза и не трябва да се прилагат на пациенти с редките наследствени заболявания с непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност, на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза. Разтворимостта на Erlotinib намалява при pH над 5.

Нежелани реакции: Обрив (75%) и диария (54%); повечето от тези най-чести странични ефекти са от ½ степен и отзвучават без допълнителна намеса. Обриви и диария от ¾ степен се наблюдават съответно при 9% и 6% от случаите и налагат спиране на терапията при 1% от болните. Намаляване на дозата поради обрив и диария се налага съответно при 6% и 1% от болните. Следните НЛР се срещат при 3% и повече процента от приемащите Erlotinib: инфекции, анорексия, сух кератоконюнктивит, диспнея, кашлица, гадене, повръщане, стоматит, болка в корема, сърбеж, ксеродерма, умора. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, чернодробно или тежко бъбречно заболяване; пациенти под 18 г.; кърмене.

EVEROLIMUS – INN (АТС код: L01XE10)

● **Afinitor®** (Novartis Europharma Ltd) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Certicain®** (вж. гл. L04AA).

▲ Еверолимус е киназен mTOR инхибитор – Mammalian Target Of Rapamycin. Той инхибира пролиферацията както на хематопоеетични, така също и на нехематопоеетични клетки (напр. гладкомускулните клетки на съдовете).

Показания: Позитивен за хормонални рецептори HER2-негативен авансирал РМЖ в комбинация с екземестан при постменопаузали пациентки, без симптоматично висцерално заболяване, но след неуспех на терапия с нестероиден ароматазен инхибитор (летрозол или анастрозол); неоперабилни или метастатични панкреатични невроендокринни тумори у възрастни; авансирал БКЖ, прогресирал по време на или след провеждане на анти-VEGF терапия.

Приложение: Препоръчаната доза еверолимус е 10 mg орално един път на ден. Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или се прояви неприемлива токсичност, без или със храна. Овлавяването на подозирани тежки НЛР изисква намаляване или временно спиране на терапията, след което отново се започва, но с 5 mg дневно. При лека степен на чернодробно увреждане ДД е 7.5 mg, а при умерена – 5 mg. При тежка степен на УЧФ се преценява внимателно нуждата от терапия, но ДД ако се реши лечението да продължи, се намалява на 2.5 mg.

Взаимодействия: Трябва да се избягват комедикацията с индуктори или инхибитори на CYP3A4 и/или на ефлуксната помпа (вкл. пресен грейфрутов сок).

Нежелани реакции: Вирусни, бактериални, микотични или протозойни инфекции; пневмонит с диспнея, епистаксис, кашлица; стоматит, диария, анемия, тромбоцитопения, влошен липиден статус, мукозити, повръщане, сърбеж, астения, ЗД, диселектролитемия, дехидратация, фебрилитет, отслабване, АХ, хеморагия, белодробен емболизъм, еритем, сърбеж, креатининемия, протеинурия, БН, дълбока венозна тромбоза. Остър РДС, ангиоедем, забавено зарастване на рани. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, чернодробно или тежко бъбречно заболяване; пациенти под 18 г.; кърмене.

GEFITINIB – INN (АТС код: L01XE02)

● **Iressa™** (AstraZeneca Oncology) – филмирани таблетки 250 mg (оп. 30 бр.). ▲ **Инхибитор на тирозин киназата.**

Показания: Възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКБК с активиращи мутации на EGFR.

Приложение: ДД е 250 mg дневно, приета със или без храна. По-високите дози не дават по-добър резултат, но повишават честотата на НЛР. При пациенти с лоша поносимост към gefitinib се провежда кратък курс ≤ 14 дни със същата ДД.

Нежелани реакции: Безапетитие, диария, повръщане, гадене, стоматит, повишаване серумните нива на АЛАТ и АСАТ, пустулозен обрив, астения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към gefitinib, кърмене.

IMATINIB – INN (АТС код: L01XE01)

● **Egitinid®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 100 mg (оп. по 30, 60, 100 и 120 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Glivec®** (Novartis Pharma) – капсули 50 mg (оп. 30 бр.) и 100 mg (оп. 120 бр.); филм-таблетки по 100 mg (оп. по 20, 60, 120 и 180 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30, и 60 бр.). ● **Hronileuceum®** ("Активис" ЕАД) – капсули по 100 mg (оп. 120 бр.) и 400 mg (оп. 30 бр.). ● **Imakrebin®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib®** (Amomed Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60, 90, 120 и 180 бр.). ● **Imatinib Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib Amomed®**

(Amomed Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib AqVida** (AqVida GmbH) – капсули по 100, 200 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Imatinib BioOrganics**® (BioOrganics BV) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Cipla**® (Cipla Europe NV) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 20, 60, 180 и 180 бр.). ● **Imatinib Fair-Med**® (Fair-Med Healthcare GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Glenmark**® (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib KRKA**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib medac**® (Medac GmbH) – капсули по 100 и 400 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Imatinib Romastru**® (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib Sandoz**® (Sandoz d.d.) – капсули 100 mg (оп. по 60 и 120 бр.). ● **Imatinib Synthron**® (Synthron BV) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.); капсули 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Teva Pharma**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Imatinib Zentiva**® (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30 бр.). ● **Imavec**® (Helm AG) – филмирани таблетки по 100 (оп. по 20, 60, 120 и 180 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Meaxin**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Neoxell**® (Неола Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Nibix**® (Adamed Sp. z.o.o.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Оралната бионаличност на препарата е изключително висока (98%). Метаболизира се при участие на CYP3A4. При здрави доброволци има $t_{1/2}$ 18 h. ▲ Glivec е *инхибитор на тирозин киназата*. Препаратът селективно инхибира пролиферацията на свежи левкемични клетки. Притежава антинеопластична и имуномодулираща активност.

Показания: Хронична миелоидна левкемия по време на бластна криза, във фаза на акцелерация или в хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон алфа; малигнени СЧ стромални тумори, метастазирани или неподходящи за оперативно отстраняване.

Приложение: ДД се назначава в 1 прием орално след хранене. При хронична миелоидна левкемия се препоръчва лечението да започне с 400 mg на ден. При болни по време на бластна криза или във фаза на акцелерация препоръчаната ДД е 600 mg. МДД иматиниб е 800 mg. При повишаване стойностите на серумния билирубин над 3 пъти в сравнение с нормата, лечението с Glivec трябва да спре, докато серумните нива достигнат стойности 1,5 пъти над нормата. Лечението след това продължава с редуцирана доза (напр., ако предишната доза е била 600 mg, се продължава с 400 mg на ден). ДД се намалява и дори лечението може да се спре, ако се развият тежка неутропения и тромбоцитопения.

Взаимодействия: Инхибиторите на цитохром P450 3A4 (кетоконазол, еритромицин*, кларитромицин) могат да забавят метаболизма на Glivec и да повишат неговите плазмени концентрации. Обратно, индукторите на CYP3A4 (дексаметазон, фенитоин, рифампицин, фенобарбитал, препарати на *Hypericum perforatum*) понижават плазмените нива на иматиниб. Продуктът инхибира CYP3A4 и повишава плазмените нива на субстрати на същия изоензим (симвастатин, бензодиазепини, дихидропиридинови калциеви антагонисти – нифедипин и др.).

Нежелани реакции: Сепсис, пневмония, herpes simplex, herpes zoster, бронхит, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хеморагичен инсулт; дехидратация, хиперурикемия, хиперкалиемия; главоболие, депресия, замаяност, промени във вкуса, парестезия, безсъние, световъртеж; периферна нефропатия, хиперестезия; нарушения в зрението, ксерофталмия, конюнктивални кръвоизливи; СН, тахикардия, хипертензия/хипотензия, белодробен оток; диспнея, кашлица; гадене, повръщане, диария, диспепсия; коремни болки, флатуленция, запек, ксеростомия; жълтеница, повишаване серумните нива на чернодробните ензими и билирубина; дерматит, кожни обриви, еритем, ангиоедем; миалгия, артралгия; гинекомастия, нарастване на гърдните жлези, скротален оток; задръжка на течности, оток; отпадналост, фебрилитет; повишаване плазмените нива на алкалната фосфатаза и креатинина. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към иматиниб или неговите екипиенти, кърмене.

LAPATINIB – INN (АТС код: L01XE07)

● **Tyverb**® (Glaxo Group Ltd) – филмирани таблетки 250 mg (оп. по 70 и 140 бр.).

Показания: За лечение на РМЖ, свърхекспресиращ HER2 (ErbB2): а) В комбинация с капецитабин с напреднало или метастатично заболяване с прогресия след предшестващо лечение, проведено с антрациклини и таксани и терапия с трастузумаб в случай на метастази. б) В комбинация с ароматазен инхибитор при постменопаузални пациентки с хормоно-зависимо метастатично заболяване, които за момента не са показани за ХТ, а преди това не са лекувани с трастузумаб или ароматазен инхибитор. *Статусът на HER2 трябва да се определи чрез прецизни и валидни методи.*

Приложение: ДД лапатиниб се приема в един прием 1 h преди или след хранене. При пропусната доза нова не се приема, а трябва да се приеме следващата доза в определеното време. (1) *Дозировка при комедикация с капецитабин.* Препоръчаната доза лапатиниб е 1250 mg веднъж на ден продължително време. Препоръчаната доза капецитабин е 2 g/m², разделена на две равни ЕД през 12 h, приемани ежедневно в първите 14 дни от 21-дневен лечебен цикъл. Капецитабин се приема с храна или 30 min след хранене. (2) *Дозировка при комедикация с ароматазен инхибитор.* Препоръчаната доза лапатиниб е 1500 mg веднъж на ден продължително време.

Взаимодействие: Оралната бионаличност на лапатиниб се повишава 4 пъти в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Пресният сок от грейфрут (≥600 ml/24 h) инхибира CYP3A4 и може да повиши бионаличността на лапатиниб, поради което трябва да се избягва.

Нежелани реакции: СЧ събития (гадене, повръщане, диария), палмо-плантарна еритродизестезия.

LENVATINIB – INN (АТС код: L01XE29)

● **Lenvima**® (Easai Europe Ltd) – капсули по 4 и 10 mg (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ленватиниб е *мултикиназен инхибитор*. Той блокира VEGFR1-, VEGFR2- и VEGFR3-киназите.

Показания: Възрастни с прогресиращ, локално авансирал или метастичен диференциран *тиреоиден карцином*, рефрактерен на радиоктивна йодна терапия.

Приложение: Препоръчаната ДД леватиниб е 24 mg в 1 орален прием.

Нежелани реакции: Уроинфекции, тромбоцитопения, хипокалциемия, намален апетит, хипокалиемия, безсъние, главоболие, дисгеузия (нарушения на вкуса), хеморагии, хипо-/хипертензия, дисфония, диария/запек, гадене, повръщане, болки в устата, белодробен емболизъм, мозъчно-съдови инциденти, хипотиреоидизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, кърмене.

NILOTINIB – INN (ATC код: L01XE08)

●**Tasigna®** (Novartis Europharma Ltd) – капсули по 150 и 200 mg (оп. По 28, 112 и 120 бр.). ▲ Селективен Bcr/Abl протеинкиназен инхибитор.

Показания: Новодиагностицирана (положителна за Филаделфийска хромозома) хронична миелогенна левкемия. В ниски ДД се изпитва за лечение на паркинсонова болест, алцхаймерова деменция и хънтингтонова хорей.

Приложение: Според ЕМА при хронична миелогенна левкемия нилотиниб се назначава орално два пъти на ден през 12 h в доза 400 mg. Приема се на гладно 2 h преди и 1 h след хранене. ДД се намалява при чернодробно увреждане.

Нежелани реакции: Обриви, сърбеж, гадене, повръщане, диария, запек, хиперацититет, метеоризъм, безапетитие, отпадналост, нарушения в съня, нощно потене, мускулни крампи, спиналгия, косталгия, атралгия, миалгия, алоpecia, ксеродерма, изтръпване и парене на ръцете и краката.

NINTEDANIB – INN (ATC код: L01XE31)

●**Ofev®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули по 100 и 150 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Vargatef®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули по 100 и 150 mg (оп. по 10 и 60 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Нинтеданиб блокира тирозин киназите, представени в рецепторите на редица растежни фактори (VEGF, FGF, PDGF) в клетките на белия дроб, където тези ензими активират процеси, свързани с образуване на фиброзна тъкан и развитие на идиопатична белодробна фиброза (IPF).

Показания: (1) Възрастни пациенти с IPF. (2) В комбинация с доцетаксел nintedanib се прилага на възрастни пациенти за лечение на локално напреднал, метастатичен или локално рекурентен НДРБД след проведена терапия от първа линия.

Приложение: (1) При пациенти с IPF nintedanib се прилага в доз 100 или 150 mg/12 h. Продуктът се приема по време на хранене. (2) При пациенти с НДРБД препоръчаната доза nintedanib е 200 mg/12 h от ден 2 до ден 21 в 21-дневни терапевтични цикли. Nintedanib не трябва да се приема в същия ден (ден 1), в който се инфузира доцетаксел. След прекратяване приложението на доцетаксел терапията с nintedanib може да продължи толкова дълго, колкото клиничната полза позволява или до проява на неприемла токсичност.

Нежелани реакции: Фебрилна неутропения, абсцеси, анорексия, електролитен дисбаланс, периферна невропатия, кръвотечения, гадене, повръщане, диария, боли в корема, аминотрансферазна елевация, стоматит, обрив, дехидратация, хипертензия, ВТЕ, хипербилирубинемия. В много случаи чрез използване на по-ниска доза (2 x 100 mg) НЛР значително отслабват, но ако това не се получи, терапията с препарата се прекратява. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

OSIMERTINIB – INN (ATC код: L01XE35)

●**Tagrisso®** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Osimertinib е ТКИ, който блокира необратимо рецепторите на EGF, вкл. при наличие на ТКИ-резистентна тронин 790 мутация (T790M).

Показания: За лечение на възрастни с локално авансирал или метастатичен НДРБД, положителен за мутация T790M в рецепторите на EGF.

Приложение: Препоръчаната ДД е 80 mg озимертиниб в 1 орален прием. При необходимост ДД може да се намали на 40 mg.

Нежелани реакции: Левкопения (в 67% от случаите), неутропения (33%), тромбоцитопения (1.2%), интерстициални белодробни заболявания, пневмонит, диария, стоматит, обриви, ксеродерма, паронихия, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; фитопроductи, съдържащи екстракти от *H. perforatum*.

PALBOSICLIB – INN (ATC код: L01XE33)

●**Ibrance®** (Pfizer Ltd) – капсули по 75, 100 и 125 mg (оп. по 21 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Палбосиклиб е високо селективен и обратим инхибитор на CDK 4 и 6, които участват в множество сигнални пътища, стимулиращи клетъчната пролиферация.

Показания: За лечение на положителен за хормонален рецептор и отрицателен за HER2 локално авансирал или метастатичен РМЖ в комбинация с ароматазен инхибитор (летрозол) или с фулвестрант (антиестроген) при пациентки, на които е провеждана предходна ендокринна терапия. При пре- или перименипаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на LHRH.

Приложение: (1) Препоръчителната ДД палбосиклиб е 125 mg в един орален прием с основното хранене в курсове с продължителност 21 дни. Лечебните курсове се повтарят през интервали от 7 дни докато пациентките имат клинична полза или до проява на неприемлива токсичност. (2) Ако палбосиклиб се прилага едновременно с летрозол, препоръчителната орална ДД на последния е 2,5 mg през всички дни на целия 28-дневен цикъл. (3) Ако палбосиклиб се прилага в комбинация с антиестрогена фулвестрант, същият трябва да се инжектира мускулно в доза 500 mg отначало на ден 1, 15 и 29 и след това в същата доза през интервали от 30 дни.

Нежелани реакции: Левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, инфекции, намален аптит, дисгеузия, замъглено зрение, сухо око, стоматит, гадене, повръщане, диария, обрив, алоpecia, астения, пирексия, елевация на серумните трансминази. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

PAZOPANIB – INN (ATC код: L01XE11)

● **Votrient®** (Glaxo Smith Ltd) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Пазопаниб е мощен орален ТКИ на рецепторите 1-, 2- и 3- на VEGFR, на рецепторите алфа- и бета- на произхождащия от тромбоцитите растежен фактор (PDGFR) и рецептора на фактора на стволовите клетки. Пазопаниб потиска ангиогенезата.

Показания: Лечение на първа линия на напреднал БКК у възрастни и при пациенти, които са получили предшествашо лечение с цитокини; сарком на меките тъкани у възрастни, получили предшестваша ХТ за метастатично заболяване или, които са прогресирали до 12 мес. след неoadювантна терапия.

Приложение: Препоръчаната доза за лечение на БКК и сарком на меките тъкани е 800 mg. Пазопаниб се приема 1 h преди и 2 h след хранене. Таблетките се поглъщат цели. За да се овладееят НЛР е нужно да се прави корекция на ДД съгласно таблица с 200 mg в зависимост от индивидуалната поносимост. МДД е 800 mg. Не се налага корекция на ДД пазопаниб при КК над 30 ml/min. При пациенти с повишен серумен билирубин над от 1.5 до 3 пъти в сравнение с нормата, независимо от стойностите на АЛАТ, се препоръчва намаляване на ДД от 200 mg.

Нежелани реакции с честота под 1%: преходен стенокарден пристъп, ИМИ, ОМИ, лявокамерна дисфункция, удължаване на QT интервала; СЧ перфорация и фистула; белодробен, СЧ и мозъчен кръвоизлив; венозна тромбоемболия, пневмоторакс.

REGORAFENIB – INN (ATC код: L01XE21)

● **Stivarga®** (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 28 и 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Regorafenib блокира множествените протеинкинази, вкл. участващите в туморната ангиогенеза и онкогенеза.

Показания: Възрастни пациенти с метастатичен КРК, които преди това са третирани с комбинация от флуоропиридин, анти-VEGF и анти-EGFR продукт; неоперабилни или метастатични стромални СЧ тумори, които са прогресирали или пациентите са показали непоносимост от предишна терапия с иматиниб и сунитиниб.

Приложение: Препоръчаната ДД е 160 mg в един орален прием. Терапевтичните цикли продължават 21 дни. Те се повтарят през паузи от 7 дни. Най-ниската препоръчвана ДД е 80 mg.

Нежелани реакции: Тромбоцитопения, анемия, левкопения, инфекции, сквамозен клетъчен кожен карцином, хипотиреоидизъм, отслабване на апетита, хипокалиемия, хипофосфатемия, хипокалциемия, хипонатриемия, хипомагниемия, хиперурикемия, миокардна исхемия, хипертензивни кризи, хеморагии, главоболие, тремор, стоматит, диария, повръщане, ксеростомия, гастроентерит, хипербилирубинемия, аминотрансферазна елевация, обриви, увреждане на ноктите, ксерозис, токсична епидермална некролиза, erythema multiforme, екзофолитивен обрив, алоpecia. **Противопоказания:** Свързана чувствителност към продукта.

RUXOLITINIB – INN (ATC код: L01XE18)

● **Jakavi®** (Novartis Europharm Ltd) – таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 56 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Руксолитиниб е селективен инхибитор на Janus-свързаните кинази (JAKs), които медирират сигналните пътища на група цитокини и растежни фактори с важна роля в хемопоезиса и имунните функции.

Показания: Възрастни с хронична *идиопатична миелофиброза или polycythemia vera*.

Приложение: При *миелофиброза* препоръчителната начална орална доза е 15 mg два пъти на ден при пациенти с тромбоцити от 100 000 до 200 000/mm³ и 20 mg два пъти дневно при тромбоцити > 200 000/mm³. МДД е 25 mg два пъти на ден. Препоръчителната начална орална доза руксолитиниб при пациенти с *polycythemia vera* е 10 mg два пъти на ден.

Предупреждения и предпазни мерки: При пациенти с тромбоцити от 50 000 до 100 000/mm³ се препоръчва терапията да стартира с 5 mg руксолитиниб два пъти на ден. При КК < 30 ml/min ДД се понижава с 50%. При комедикация със силни инхибитори на CYP3A4 или с флуконазол ДД се понижава с 50%. В случай на развитие на herpes zoster инфекция, трябва да се започне възможно най-рано адекватна терапия. Затова пациентите следва да бъдат информирани за ранните симптоми на това заболяване.

Нежелани реакции: Herpes zoster, туберкулоза, уроинфекции, тромбоцитопения, неутропения, анемия, кървене (интракраниално, стомашно-чревно), влошаване на липидния статус, главоболие, замаяност, повишаване нивата на трансминазите, хипертензия. **Противопоказания:** Свързана чувствителност към руксолитиниб, бременност, лактация.

SORAFENIB – INN (ATC код: L01XE05)

● **Nexavar® 200** (Bayer Healthcare AG) – филмирани таблетки 200 mg (оп. 30 бр.). ▲ Сорафениб е мултикиназен инхибитор с антипролиферативни и антиангиогенни свойства.

Показания: Пациенти с авансирал БКК, лекувани без успех с алфа-интерферон или IL-2, респ. пациенти, неподходящи за тази терапия.

Приложение: Препоръчаната начална доза е 400 mg два пъти на ден. Препаратът се приема на гладно или с храна с ниско или умерено мазнинно съдържание. Таблетките се приемат 1 h преди или 2 h след хранене с чаша вода. Терапията продължава докато се получи клиничен ефект или се появи неприемлива токсичност. Не е нужна корекция на ДД при пациенти с лека до умерена БН (КК > 30 ml/min) или ЧН.

Нежелани реакции: Диария, обриви, алоpecia, отпадналост, остър коронарен синдром, хипертонични кризи, СЧ перфорация, медикаментозен хепатит, хеморагии.

TRAMETINIB – INN (ATC код: L01XE25)

● **Mekinist®** (Novartis Europharm Ltd) – филирани таблетки 0.5 mg (оп. по 7 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Траметиниб е обратим, високоселективен алостеричен инхибитор на митоген-активирани сигнални регулаторни кинази 1 и 2. Той инхибира растежа на BRAF V600 мутантните меланомни клетки.

Показания: Моно или комбинирана с dabrafenib* терапия при *възрастни* с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутации. Монотерапията с траметиниб е била нефективна при пациенти, показали прогрес на тумора при предходна BRAF инхибиторна терапия.

Приложение: Препоръчаната ДД траметиниб при моно или комбинирана терапия е 2 mg в един орален прием 1 h преди или 2 h след хранене. При поява на сериозни НЛР (напр. кожни обриви) ДД може да бъде намалена или терапията прекъсната. При комбинирана терапия dabrafenib* се приема в доза 150 mg два пъти на ден.

Нежелани реакции: Анемия, дехидратация, замъглен визус, периорбитален оток, хориоретинопатия, папиларен едем, лява вентрикулна дисфункция, СН, хеморагии, хипертензия, кашлица, гадене, повръщане, СЧ дискомфорт, ксеростомия, стоматит, кожни обриви (с честота $\geq 20\%$), еритем, отпадналост, периферни отоци, фебрилитет, мукозитис, фоликулит, целулит, повишение на аминотрансферазите и КФК. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

VANDETANIB – INN (ATC код: L01XE12)

● **Caprelsa®** (AstraZeneca) – филмирани таблетки по 100 и 300 mg. *Продуктът е разрешен от ЕМА с изискване за допълнително наблюдение.* ▲ Вандетаниб е ТКИ, който блокира VEGF рецепторите в туморните клетки и потиска ангиогенезата. Вандетаниб блокира също RET рецепторите, свързани с растежа на медуларния тиреоиден карцином, произвеждащ калцитонин.

Показания: Агресивен неоперабилен медуларен карцином на щитовидната жлеза.

Приложение: Препоръчаната ДД за *възрастни* е 300 mg в един орален прием. При проблеми с гълтането, пациентът следва предварително да разтопи таблетката, без да я разтрошава, в чаша с вода (но не и с други течности) в продължение на 10 min. По време на терапията се мониторира ЕКГ и ако QTc интервала достигне 500 msec, лечението трябва да се прекрати. Терапевтичната ефективност на препарата може да е по-ниска при болни с мутация на ген, наречен "re-arranged during transfection" (RET). Затова преди нейното стартиране се тестира RET мутационния статус на болния. При по-леки НЛР ДД може да се намали на 100 или 200 mg. При КК ≥ 30 ml/min терапията започва с ДД 200 mg.

Нежелани реакции: Диария, обрив, гадене, повишено артериално налягане, главоболие.

VEMURAFENIB – INN (ATC код: L01XE15)

● **Zelboraf®** (Roche Registration Ltd) – филм-таблетки 240 mg (оп.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Вемурафениб е инхибитор на BRAF серин-треониновата киназа.

Показания: За лечение на *възрастни* пациенти с BRAF V600 мутационно позитивен неоперабилен или метастатичен меланом.

Приложение: 960 mg (4 таблетки) два пъти на ден, със или без храна (приемането на празен стомах трябва да се избягва). Лечението продължава до прогресия на заболяването или проява на неприемлива токсичност.

Нежелани реакции: Безапетитие, дисгеузия, себорейна кератоза, кожен папилом, безапетитие, кашлица, диария, повръщане, запек, артралгия, миалгия, спиналгия, отпадналост, периферни отоци, хипернилурубинемия, аминотрансферазна елевация, панкреатит, васкулит, токсична епидермална некролиза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

L01XX Други антинеопластични лекарства

AFLIBERCEPT – INN (ATC код: L01XX44)

● **Zaltrap®** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – стъклени флакони, съдържащи афлиберцепт под форма на концентрат за инфузионен разтвор съответно 100 mg/4 ml (оп. 3 бр.) и 200 mg/8 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Афлиберцепт блокира VEGF-рецепторите и инхибира ангиогенезата в туморните тъкани.

Показания: В комбинация FOLFIRI афлиберцепт се прилага при *възрастни* пациенти с метастатичен КРК, показал резистентност или прогресирал след оксиплатин-съдържаща ХТ.

Приложение: (1) Препоръчаната доза афлиберцепт е 4 mg/kg i.v. инфузионно в продължение на 1 h, последвана от ХТ с комбинацията FOLFIRI. Това е един лечебен цикъл, който се повтаря през интервали от 14 дни. (2) FOLFIRI терапията се провежда последователно следния ред: а) 90-минутна i.v. инфузия на иринотекан в доза 180 mg/m²; б) 120-минутна i.v. инфузия на d,l-фолинова киселина в доза 400 mg/m² същия ден; в) bolus i.v. 5-FU в доза 400 mg/m²; г) 48-часова i.v. инфузия на 5-FU в доза 2400 mg/m².

Нежелани реакции: Неутропения, левлопения, тромбоцитопения, уроинфекции, назофарингит, безапетитие, алергични прояви, фебрилитет, дехидратация, главоболие, хипертензия, хеморагии, артериален и/или ВТЕ, ринорея, диария, стоматит, болки в корема, ректални кръвотечения, прокталгия, зъбни болки, СЧ перфорация, аминотрансфераза елевация, кожна хиперпигментация, забавено заздравяване на оперативната рана, протеинурия, хиперкреатининемия, астения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта и/или някой от препаратите на комбинацията FOLFIRI.

ANAGRELIDE – INN (ATC код: L01XX35)

● **Thromboreductin®** (AOP Orphan Pharmaceuticals AG) – капсули 0,5 mg (оп. по 42 и 100 бр.). ● **Xagrid®** (Shire Pharmaceutical Contacts Ltds) – капсули 0,5 mg (оп. 100 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Анагрелид намалява дозозависимо броя на тромбоцитите по неизяснен механизъм.

Показания: Есенциална тромбоцитемия.

Приложение: Лечението започва с 0,5 mg/24 h първата седмица. ДД трябва да бъде увеличавана постепенно с 0,5 mg през интервал от 7 дни до постигане на желаните терапевтични ефекти. В повечето случаи терапевтичен отговор се наблюдава в рамките на две седмици при прилагане на препарата в доза от 1 до 3 mg дневно. ДД трябва да се раздели на 2 орални приема през 12 h или 3 приема през 8 h. МДД анагрелид е 5 mg. Терапевтичният отговор следва да се контролира периодично. В началото на лечението броят на тромбоцитите се проверява през 7 дни до нормализиране на тромбоцитите или намаляването им с 50%. След това броят на тромбоцитите трябва да се проверява периодично. Терапията е продължителна. С внимание трябва да се подхожда при наличие на ССЗ.

Нежелани реакции: Главоболие, сърцебиене, диария, отоци, отпадналост, гадене, коремни болки, световъртеж, диспнея, метеоризъм, повръщане, фебрилитет, обриви, анорексия, болка в гръдния кош, тахикардия, фарингит, кашлица, грипоподобни симптоми, дехидратация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към анагрелид, тежка чернодробна недостатъчност (група C по класификацията на Child-Pugh), тежка БН (КК <30 ml/min), тежко ССЗ, бременност, кърмене.

ASPARAGINASE – INN (ATC код: L01XX02)

● **Kidrolase®** (Eusa Pharma S.A.S.) – прах 10 000 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон с вместимост 7 ml (оп. 10 бр.). ● **Spectrila®** (Medac GmbH) – прах 10 000 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон с плюс разтворител 4 ml (оп. по 1 и 10 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. ▲ Получава се от различни щамове на *E. coli*. Ограничава постъпването на аспарагин в туморните клетки, необходим за синтеза на ДНК.

Показания: ОЛЛ, лимфо- и ретикулосарком в комбинация с други антинеопластични средства.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Преди започване на терапията се прави *интрадермална проба* за чувствителност (10 UI/0,1 ml дестилирана вода). Болният се наблюдава 3 h. При диаметър на образуваната папула до 10 mm пробата е отрицателна. Препаратът се въвежда *бавно венозно или инфузионно всеки ден или през ден*. При венозно прилагане ЕД се разтваря в 20 до 40 ml стерилен физиологичен разтвор. При капкова инфузия, продължаваща 30 до 40 min, ЕД аспарагиназа се разтваря в 200 до 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. ЕД за деца и възрастни варира от 50 до 300 UI/kg. Един лечебен курс продължава 2 до 4 седмици. *Курсовата доза* аспарагиназа за деца от 3 до 7 г. е от 70 000 до 80 000 U, от 10 до 15 г. – от 120 000 до 150 000 U, а за възрастни е от 300 000 до 400 000 U.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, втрисане, обриви, главоболие, понижаване серумното ниво на фибриногена, склонност към хеморагии. **Противопоказания:** Бременност, заболяване на панкреаса, бъбреците, черния дроб, ЦНС. При серумни нива на протромбина под 60% и на фибриногена под 300 mg% лечението се прекратява.

BORTEZOMIB – INN (ATC код: L01XX32)

● **Bortega®** (Heaton k.s.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Hospira®** (Hospira UK Ltd.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Sandoz®** (Sandoz d.d.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1, 3, 5 и 10 бр.). ● **Bortezomib SUN®** (SUN Pharmaceutical Industries B.V.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortesomid Synthon®** (Synthon BV) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortesomid Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Velcade™** (Johnson & Johnson D.O.O.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Vortemyel™** (Alvogen IPCo S. à r.l.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Zegomib®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор за интравенозно и за подкожно приложение в стъклен флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.); прах 1 mg за приготвяне на инжекционен разтвор *само за интравенозно приложение* в стъклен флакон с обем 6 ml (оп. 1 бр.). ▲ Бортезомид е дипептид, производно на бороновата киселина. Той блокира специфично и обратимо само химотрипсин-подобната активност на 20S протеазомата и прекъсва митоген-зависимите сигнални пътища, чрез което се потиска туморния растеж и/или апоптоза.

Показания: (1) Като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомален доксорубицин, респ. дексаметазон за лечение на *прогресиращ мултиплен миелом при възрастни*, които са получили поне един вид предиша ХТ и вече са били подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (или са неподходящи за последната). (2) В комбинация с мелфалан и преднизон за лечение на *възрастни с нелекуван мултиплен миелом*, които са неподходящи а високодозова ХТ с трансплантация на хемопоетични стволови клетки. (3) В комбинация с дексаметазон или с дексаметазон и талидомид за *индукционна ХТ на възрастни с нелекуван мултиплен миелом*, които са неподходящи за високодозова терапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки. (4) В комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон за ХТ на *нелекуван манделноклетъчен лимфом при възрастни*, които са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Приложение: При боравене с препарата се препоръчва използването на ръкавици и очила. След разтваряне на субстанцията от 3.5 mg, съдържаща се в 1 флакон с 3.5 ml физиологичен разтвор, се получава разтвор с концентрация 1 mg/ml. Разтварянето се извършва за по-малко от 120 s. Полученият инжекционен разтвор е бистър и безцветен. Преди инжектиране той трябва да бъде визуално прегледан и ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици в него, той е негоден за употреба. След разтваряне бортезомид се въвежда болусно венозно (за 3 до 5 s) през периферен или централен венозен катетър, което се последва от промиване с физиологичен разтвор. Препоръчителната начална доза бортезомид е 1,3 mg/m² т.м. два пъти седмично в продължение на 14 дни (в дните 1, 4, 8 и 11), последвана от 10-дневна пауза (дни от 12-ти до 21-ви вкл.); описаният 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Между две последователни дози бортезомид трябва да изминат поне 72 h. Препоръчва се на пациенти с потвърден пълен отговор да проведат два допълнителни лечебни цикъла. На пациенти, при които не е постигната пълна ремисия, се препоръчват общо 8 терапевтични цикъла. Лечението с бортезомид трябва да бъде прекратено при проява на всяка нехематологична токсичност от 3-та степен или всяка хематологична токсичност от 4-та степен, с изключение на невропатия. След отзвучаване на симптомите на токсичност лечението се възобновява с доза, намалена с 25% в сравнение с първоначалната.

Нежелани реакции: Herpes zoster, варицела, пневмония, бронхит, синусит, назофарингит, кандидоза, дихателни и уроинфекции; тромбоцитопения, анемия, неутропения, левко- и лимфопения, лимфоаденопатия, неутропения; намален апетит, дехидратация, хипогликемия, хипокалиемия, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, кахексия, дефицит на цианокобаламин; некоординирана секреция на антидиуретичен хормон; безсъние, тревожност, объркване, депресия, безпокойство, промени в настроението, раздразнителност, халюцинации; периферна невропатия, главоболие, замаяване, световъртеж, полиневропатия, тремор, хипестезия, замъглено зрение, болки в очите, конюнктивит, фотофобия, световъртеж, шум в ушите, увреден слух; тахикардия, аритмия, сърцебиене, синусова тахикардия, застойна СН, предсърдни фибрилации, белодробен оток, стенокардия, AV блок, кардиогенен шок, ортостатична хипотензия, флебит, екхимози, петехии, мозъчен кръвоизлив, васкулит, варици; диспнея, епистаксис, кашлица, ринорея, хрипове, хипоксия, ринит, астма; гадене, повръщане, констипация, абдоминална болка, метеоризъм, хълцане, афти, стоматит, ксеростомия; паралитичен илеус, СЧ кръвоизливи, ГЕРБ, хематемеза, кървене на венците, хепатит; кожни обриви, сърбеж, еритем, периорбитален оток, уртикария, екзема, нощни изпотявания, дерматит; миалгия, болки в крайниците и челюстта; дизурия, хематурия, протеинурия, често уриниране, БН, задръжка на урина, retentio urinae. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, тежко УЧФ.

CARFILZOMIB – INN (ATC код: L01XX45)

● **Kyprolis®** (Amgen Europe B.V.) – прах 60 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон с обем 50 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Карфилзомиб е протеозомен инхибитор.

Показания: Carfilzomib в комбинация с lenalidomid и dexamethasone е показан за лечение на множествен миелом при възрастни, получили най-малко една предшествваща терапия.

Приложение: Карфилзомиб се въвежда под форма на i.v. инфузия в 4-седмични цикли, съответно на ден 1, 2, 8, 9, 15 и 16. Започва се с ДД 20 mg/m² т.п. МДД е 20 mg/m² т.п. Всяка инфузия продължава 10 min. При необходимост ДД може да се намали или терапията да спре, ако заболяването се влоши или се провят тежки НЛР. При клинични изпитвания продуктът е прилаган в комбинация с lenalidomid и dexamethasone в продължение на 18 цикъла. Карфилзомиб се разтваря ex tempore с физиологичен разтвор или 5% глюкоза, като концентрацията на инфузионния разтвор е 2 mg/ml. Приготвеният инфузионен разтвор може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C в продължение на 24 h, а при стайна температура ≤ 25 °C 4 h.

Нежелани реакции: Анемия, умора, диария, тромбоцитопения, гадене, фебрилитет, диспнея, респираторни инфекции, кашлица, периферен оток по глезените и стъпалата, хипертензия, хепатотоксичност, нефротоксичност, тромбоцитопения, нарушения в коагулацията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

ERIBULIN – INN (ATC код: L01XX41)

● **Halaven®** (Pharma Swiss Bulgaria) – инжекционен разтвор 1 mg/2 ml в ампули (оп. 3 бр.). Представява *нетаксанов* микротубулен агент.

Показания: Halaven е първата и единствена ХТ с доказано подобряване на общата преживяемост с 2.7 мес. на пациентки с интензивна предхождаща терапия на метастазирал РМЖ в сравнение с настоящите терапевтични стандарти.

Приложение: Прилага се венозно за 2 до 5 min в доза 1.4 mg/m² в ден 1-ви и ден 8-ми в 21-дневни цикли. Приложението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, астения, периферна невропатия, алоpecia, гадене, констипация.

HYDROXYCARBAMIDE – INN (ATC код: L01XX05)

● **Hydrea®** (Bristol-Mayers Squibb Kft.) – капсули 500 mg (оп. 100 бр.). ▲ Антиметаболит на уреята. Образува хелатни комплекси с желязните йони и блокира ензима рибонуклеотиддифосфат редуктаза. Притежава *противотуморна и имуносупресивна активност*.

Показания: Хронична миелогенна левкемия, остра нелимфоцитна левкемия; в комбинация с лъчетерапия се използва при метастатичен и иноперабилен карцином на яйчниците, първични плоскоклетъчни (епидермални) карциноми на главата и шията (без устата) и карцином на collum uteri; melanoma; lupus erythematosus.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Ако пациентът не може да погълне капсулата, нейното съдържание може да се изпразни в чаша с вода и да се изпие. ① За лечение на *резистентна хронична миелогенна левкемия и меланом* хидроксикарбамид се приема в доза 80 mg/kg всеки трети ден или в доза от 20 до 30 mg/kg 1 път на ден. ② *Едновременно прилагане на хидроксикарбамид с лъчетерапия* при първични плоскоклетъчни (епидермални) карциноми на главата и шията (без устата) и карцином на collum uteri. Хидроксикарбамид се приема всеки трети ден в доза 80 mg/kg. Приложението на хидроксикарбамид стартира най-малко 7 дни преди началото на облъчването, продължава по време на облъчването и след него за неопределен период. Пациентът се следи внимателно за поява на необичайна токсичност.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, гадене, повръщане, диария, *стоматит*, хиперурикемия.

IDEALIZIB – INN (ATC код: L01XX47)

● **Zydelig®** (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Иделализиб индуцира апоптоза и инхибира пролиферацията в клетъчни линии, произлизащи от малигнени В-клетки.

Показания: (1) В комбинация с ритуксимаб за лечение на *възрастни* пациенти с ХЛЛ: а) ако са били подложени поне на една предходна терапия; б) като лечение на първи избор при наличие на делеция 17p или TP53 мутация при болни, неподходящи за химио-/имунотерапия. (2) Като монотерапия за лечение на *възрастни* с фоликуларен лимфом, рефрактерен към две предишни терапевтични линии.

Приложение: ДД иделализиб е 300 mg, разделена на два еднакви приема. Терапията продължава до прогресия на заболяването или развитие на неприемлива токсичност. В случай, че пациентът пропусне да приеме препарата в първите 6 h, той следва да стори това възможно най-скоро. Лечение трябва да се прекрати, ако серумните концентрации на аминотрансферазите се повишат повече от 5 пъти ULN и да се възобнови, но с доза 100 mg 2 пъти на ден, когато тези стойности достигнат $3 \leq$ ULN. Към по-ниска ДД (200 mg) се преминава също при нежелани събития от 3 или 4 степен (диария/колит, пневмонит, обриви, неутропения).

Нежелани реакции: Неутропения, пневмонит, диария/килит, обриви, пирексия, хипертриглицеридемия, аминотрансферазна елевация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, бременност, кърмене.

IRINOTECAN – INN (ATC код: L01XX19)

● **Campto®** (Pfizer Enterprises SARL) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакони по 2, 5 и 15 ml (оп. по 1 бр.).
● **Egitecan®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – концентрат за i.v. инфузия 40 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.).
● **Irinocol®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакон от 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Actavis®** (Актавис ЕАД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 5, 20 и 30 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan CSC®** (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 7.5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Hospira®** (Hospira UK Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Polpharma®** (Pharmaceuticals Work Polpharma SA) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinotecan Strides®** (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).
● **Irinto®** („Чайкафарма“ АД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).
● **Neotvan®** (MC Фарма АД) – концентрат за i.v. инфузия 40 mg/2 ml и 100 mg/5 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.).
● **Onivyde®** (Baxalta Innovations GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 5 mg/ml във флакон от 10 ml (оп. 1 бр.). ▲ Иринотекан е полусинтетичен дериват на камптотецин, който е изолиран от растението *Camptotheca acuminata*. Той действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Обсъжда се като *предлекарство*, защото в повечето тъкани и особено в раковите иринотекан се хидролизира бързо от карбоксилестеразите до SN-38 – *метаболит с 1000 пъти по-силна блокираща активност по отношение на топоизомераза I* от родителското съединение.

Показания: Метастатичен КРК в комбинация с 5-FU и калциев фолинат като първа или втора линия на лечение, самостоятелно приложение при някои пациенти (обикновено след редуване на посочените първа и втора линия), изпълнение на схемата IFL, също с 5-FU и калциев фолинат, но в 1 ден, а не в 48 h, като втори и следващи линии при рак на стомаха, вкл. „спасителни“. В България няма регистрация, но в САЩ има регистрация и за някои мозъчни тумори в комбинация с други лекарства, като лечение от II ред след неуспех на комбинирана ХТ с 5-FU и фолиева киселина.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: ① При монотерапия за лекувани преди това пациенти препоръчаната доза иринотекан е 350 mg/m²/21 дни, приложена под форма на венозна инфузия с продължителност от 30 до 90 min. ② При комбинирана ХТ с 5-FU и фолиева киселина препоръчаната доза иринотекан е 180 mg/m²/14 дни.

Нежелани реакции: Гадене и повръщане се наблюдават през първия ден или 24 h след инжектирането и изискват антиеметична профилактика; абдоминални болки, хрема, сълзотечение, изпотяване; дозоограничаваща диария; дозоограничаваща *неутропения*, *водеща до* фебрилитет и инфекциозни усложнения; сравнително рядко – анемия и тромбоцитопения. **Противопоказания:** Хронични възпалителни заболявания на СЧТ, илеус, свръхчувствителност към препарата.

IXAZOMIB CITRATE – INN (ATC код: L01XX50)

● **Ninlaro®** (Takeda Pharma A/S) – капсули от 2.3, 3 и 4 mg (оп. по 3 бр.). Всяка капсула съдържа иксазомиб цитрат. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Иксазомиб цитрат е *предлекарство*, което се

хидролизира бързо до фармакологично активния си метаболит иксазомиб. Има ССП 99% и терминален полуживот 9,5 дни. ▲ Иксазомиб се свързва селективно и инхибира химотрипсин-подобната форма на бета-субединицата на 20S протеозомата. Той действа токсично спрямо миеломни клетки от пациенти с рецидив след много предходни терапии, вкл. проведени с бортезомиб, ленолидомид и дексаметазон. В условия *in vitro* иксазомиб действа на клетъчни типове, намиращи се в костно-мозъчна микросреда, вкл. ендотелни клетки, остеокласти и остеобласти. Комбинацията иксазомиб и ленолидомид показва синергичен цитотоксичен ефект при клетъчни линии на мултиплен миелом.

Показания: В комбинация с препаратите ленолидомид и дексаметазон иксазомиб се прилага при *мултиплен миелом* у възрастни, ако те са получили поне едно предходно лечение.

Приложение: (1) Препоръчителната начална доза иксазомиб е 4 mg p.o. 1 h преди или 2 h след хранене един път седмично, приет на ден 1, 8 и 21 от 28-дневен терапевтичен цикъл. (2) Препоръчителната начална доза ленолидомид е 25 mg, прилагана ежедневно от ден 1 до 21 от 28-дневен цикъл. (3) Препоръчителната начална доза дексаметазон е 40 mg, прилагана на ден 1, 8, 15 и 22 от 28-дневен цикъл.

Взаимодействия: Мощните индуктори на CYP3A (карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препарати на жълтия кантарион) отслабват терапевтичния ефект на иксазомиб.

Предупреждения и предпазни мерки: Преди всеки нов терапевтичен цикъл абсолютният брой на неутрофилите трябва да е $\geq 1\,000\text{ mm}^3$ и на тромбоцитите $\geq 75\,000\text{ mm}^3$. Проявите на нехематологична токсичност трябва да са отзвучали до връщане състоянието на болния на изходно ниво или степен ≤ 1 . Терапията продължава до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Лечението с иксазомиб за повече от 24 цикъла следва да се базира на оценката за съотношението полза/риск поради недостатъчни клинични изследвания в тази насока. Не се изисква коригиране на дозата на иксазомиб при болни с леко УЧФ или с КК $\geq 30\text{ ml/min}$.

Нежелани реакции: Неутропения, тромбоцитопения, инфекции на ГДП, *herpes zoster*, периферни невропатии, диария, гадене, повръщане, понякога запек, обрив, спиналгия, периферни отоци. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене, комедикация с мощни индуктори на CYP3A.

OLAPARIB – INN (ATC код: L01XX46)

● **Lynpraza®** (AstraZeneca AB) – капсули 50 mg (оп. по 112 и 448 бр.). ▲ Олапариб блокира действието на човешките полимеразни ензими, които стимулират възстановяването на увредената ДНК както в нормалните, така също и в туморните клетки по време на клетъчното делене. В нормалните клетки обаче съществува алтернативен механизъм за възстановяване на ДНК, който изисква наличие на специфични BRCA протеини, които се продуцират съответно от *BRCA 1 & 2* *тумор-супресорни гени*. В раковите клетки с BRCA мутации този механизъм не функционира правилно и те загиват.

Показания: Като монотерапия при възрастни пациентки с налични герминативна и/или соматична мутация в един от двата гена – BRCA1 и BRCA2, и рецидивиращо заболяване като високостепенен серозен епителен карцином на яйчниците, вкл. рак на фалопиевите тръби и първичен перитонеален рак, които са се повлияли напълно или частично от ХТ с платинови координационни комплекси.

Приложение: Преди започване на терапията се провежда генетично изследване за наличие на BRCA мутация. Терапията с олапариб започва не по-късно от 8 седмици след приема на последната доза от платин-базираната ХТ. Препоръчителна доза е 200 mg/12 h p.o. При клинични изпитвания пациентките, лекувани с олапариб, са преживели 11.2 мес., а тези, третирани с плацебо – 4.3 мес. С цел намаляване на НЛР лечението може да бъде временно прекъсвано и ДД намалявани. Олапариб се приема най-малко 1 h след хранене, като се препоръчва пациентките да не приемат храна до 2 h след това.

Нежелани реакции: Отпадналост, гадене, диария, диспепсия, главоболие, дисгезия (нарушения във вкусовите усещания), отслабване на апетита, замаяност, лимфо- и неутропения, анемия, увеличение обема на еритроцитите, хиперкреатинемия. Жените не трябва да кърмят поне 30 дни след прекратяване на лечението с този продукт.

PANOBINOSTAT – INN (ATC код: L01XX42)

● **Farydak®** (Novartis Europharm Ltd) – капсули по 10, 15 и 20 mg mg/ml (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ▲ Панобиностат *блокира хистон деацетилазата*, която участва в превключване активността на клетъчни и извънклетъчни гени, свързани с туморния растеж.

Показания: В комбинация с бортезомиб и дексаметазон панобиностат е показан при рецидивиращ и/или рефрактерен *мултиплен миелом* у възрастни, при които са проведени най-малко две терапевтични схеми с бортезомиб и имуномодулятор.

Приложение: Панобиностат се приема орално в доза 20 mg на ден 1, 3, 5, 8, 10 и 12 в 21-дневни цикли. Лечебният курс включва ≥ 8 цикла.

Нежелани реакции (1 до 10%): Диария, отпадналост, гадене, повръщане, тромбоцитопения, анемия, неутропения.

PEGASPARGASE – INN (ATC код: L01XX24)

● **Oncaspar®** (Baxalta Innovations GmbH) – разтвор 3750 U/5 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съхранява се в хладник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзва. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Pegaspargase представлява *пегилирана L-аспарагиназа*.

Показания: Включва се в комбинираната ХТ на ОЛЛ при деца и възрастни.

Приложение: (1) Препоръчваната доза pegaspargase за деца с т.п. $< 0.6\text{ m}^2$ е 82.5 U (еквивалентно на 0.1 ml)/kg/14 дни. (2) Препоръчваната доза pegaspargase за деца с т.п. $\geq 0.6\text{ m}^2$ и възраст $\leq 21\text{ г.}$ е 2500 U (еквивалентно на 3.3 ml)/m²/14 дни. (3) Препоръчваната доза pegaspargase за възрастни $> 21\text{ г.}$ е 2000 U/ m²/14 дни. Продуктът се инжектира мускулно или се инфузира венозно. При мускулно инжектиране максималният обем pegaspargase, аплициран на едно и

също място при деца, е 2 ml, а при възрастни е 3 ml. Преди венозна инфузия pegaspargase се разрежда до 100 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Инфузията продължава от 1 до 2 h.

Нежелани реакции: Инфекции, сепсис, фебрилна неутропения, анемия, тробози, уртикария, хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, гърчове, хипоксия, болки в корема, панкреатит, диария, повръщане, стоматит, болки в крайниците, аирана и аминотрансферазна елевация, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към pegaspargase, тежко УЧФ; анамнез за венозна тромбоза, хеморагия или панкреатит при предшестваща терапия с L-аспарагиназа.

SONIDEGIB – INN (ATC код: L01XX48)

●**Odomzo®** (Novartis Europharm Ltd) – капсули 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Hh- (Hedgehog-) протеините предават информация на ембрионалните клетки, необходима за правилното им развитие. Те формират Hh-сигналиния път, който съществува и при възрастни. В патогенезата на базалноклетъчния карцином участва неправилното функциониране на този сигнален път. Сонидиджиб инхибира Hh-сигнализицията и блокира сигналната клетъчна трансдукция.

Показания: Възрастни пациенти с локално авансирал базално клетъчен карцином, неподатлив на хирургично или лъчелечение.

Приложение: Препоръчаната ДД е 200 mg в един прием 1 h преди или 2 h след хранене по едно и също време на деня. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Нежелани реакции (1 до 10%): Мускулни спазми, загуба на коса, разстройства на вкуса, отпадналост, безапетитие, миалгия, болки в костите, главоболие, диария, сърбеж. Безопасността на сонидиджиб при пациенти под 18 г. не е установена. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, лактация.

TALIMOGENE LAHERPAREPVEC – INN (ATC код: L01XX51)

●**Imlygic®** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор в стъклени флакони, съдържащи съответно 10⁶ PFL/1 ml и 10⁸ PFL/1 ml талимоджин. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Представява онколитичен имунотерпевтичен агент, получен от HSV-1.

Показания: Възрастни с неоперабилен меланом с регионални или далечни метастази (стадий IIIB, IIIC и IVM1a) без костно, мозъчно, белодробно или друго висцерално заболяване.

Приложение: (1) Imlygic се инжектира интразезивно – вътрекожно, подкожно и/или нодално (ако лезиите са видими, осезаеми или са открити чрез ултразвуково изследване). Общият инжекционен обем при всяко посещение е максимум 4 ml. Препоръчва се терапията да стартира с максимум до 4 ml Imlygic 10⁶ (1 million) PFL/1 ml. При следващите посещения може да се прилага Imlygic с концентрация 10⁸ (100 millions) PFL/1 ml в сумарна доза максимум до 4 ml. (2) Продуктът се прилага в началото (респ. първа терапевтична визита), 21 дни след това (втора терапевтична визита) и после през интервали от 14 дни в продължение поне на 6 мес. При всяка визита първо се третира най-големите лезии, а останалата част от максимално допустимата доза (4 ml) се инжектира в другите лезии (табл. L5).

Таблица L5. Интразезивен инжекционен обем Imlygic

Дължина лезията	Инжекционен обем
> 5 cm	≥ 4 ml
> 2.5 cm до 5 cm	≥ 2 ml
> 1.5 cm до 2.5 cm	≥ 1 ml
>0.5 cm до 1.5 cm	≥ 0.5 ml
≤ 0.5 cm	≥ 0.1 ml

Нежелани реакции: Целулит, орален херпес, орофарингеална болка, инфекции на ГДП, анемия, главоболие, безсъние, замаяност, конфузия, болка в ушите, тахикардия, кашлица, диспнея, тромбоза на дълбоките вени, зачервяване на лицето, хипертензия, вителиги, обриви, контузии, болка по време на процедури, загуба на т.м. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или някой от неговите ексципиенти (натриев дихидроген фосфат дихидрат, миоинозитол, сорбитол); СПИН.

TOPOTECAN – INN (ATC код: L01XX17)

●**Hycamptin®** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – капсули по 0,25 и 1 mg (оп. по 10 бр.). ●**Potactasol®** (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор по 1 и 4 mg в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Topotecan Cipla®** (Cipla Ltd) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор по 1 и 4 mg в стъклени флакони с вместимост 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Topotecan Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор 1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml и 4 mg/4 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ●**Topotecan Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 4 mg в стъклен флакон с вместимост 6 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ▼ Топотекан има t_{1/2} 3 h и СПП 35%. ▲ Той инхибира топоизомеразата I и предотвратява репликацията и транслокацията на ДНК в S фаза на клетъчния цикъл.

Показания: Метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на начална или последваща терапия; монотерапия на пациенти с рецидив на ДКРБД, вкл. с мозъчни метастази. Дори пациенти с ДКРБД, на които е провеждано лъчелечение на целия мозък, отговарят на монотерапия с топотекан.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Topotecan се въвежда под форма на 30 min i.v. инфузии. Субстанцията от 1 mg трябва да се разтвори с 1,1 ml вода за инжекции. Тъй като топотекан съдържа 10% компенсаторен обем, разрежденият разтвор съдържа 1 mg/ml

субстанция. Необходимо е следващо разреждане до подходящото количество разтвор с 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза за венозна инфузия до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 mcg/ml. Преди началото на първият курс с топотекан пациентите трябва да имат изходно ниво на неутрофилите $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ и брой на тромбоцитите $\geq 100 \cdot 10^9/l$. Обикновено се започва с ДД $1,5 \text{ mg/m}^2$, като препаратът се влива в същата доза в продължение на 5 последователни дни. През интервали от 21 дни курсовете се повтарят, ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \cdot 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \cdot 10^9/l$ и нивото на Hb е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост). Пациенти с остра форма на неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \cdot 10^9/l$) за ≥ 7 дни или остра форма на неутропения, свързана с висока температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, трябва да бъдат лекувани както следва: да им бъде приложена намалена ДД от $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (или последващо намаление до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден, ако е необходимо) или при следващите курсове за поддържане интензивността на дозата да им бъде направена профилактика с колони-стимулиращ фактор (G-CSF), започваща на 6-ия ден от курса (денят след завършване приложението на topotecan). Ако неутропенията не се повлияе от приложението на G-CSF, ДД трябва да се намали. ДД трябва да се намали по същия начин, ако броят на тромбоцитите се понижи под $25 \cdot 10^9/l$. Препоръчаната ДД при КК от 20 до 39 ml/min е $0,75 \text{ mg/m}^2$. *Nusaptin* се приема орално един път на 5 дни, като дозата се определя според т.п.

Нежелани реакции (в 10% от случаите): Главоболие, обратима алопеция, повръщане, диария, дозоограничаваща миелосупресия.

L02 ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ НА НЕОПЛАСТИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

L02A Хормони и сродни лекарства

☞ Някои от туморите на ендометриума, млечната и простатната жлеза са хормоночувствителни. Най-често клетките на тези тумори имат естрогенни, гестагенни или андрогенни рецептори. В такива случаи хормоноактивните средства потискат *туморния растеж чрез нарушаване на ендокринния баланс* в благоприятна за пациента насока (предимно при напреднали, генерализирани малигноми), което се постига чрез блокиране на туморните хормонални рецептори или чрез потискане биосинтеза на съответните хормони.

L02AB Прогестогени (прогестини)

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE – INN (АТС кодове: G03DA02 и L02AB02)

● **Farlutal®** (Pfizer Enterizes SARL) – таблетки 500 mg в стъклен флакон (оп. 30 бр.). ● **Farlutal depot®** (Pfizer Enterizes SARL) – инжекционна суспензия 500 mg/2,5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ▲ Медроксипрогестерон инхибира секрецията на гонадотропин от аденохипофизата и предотвратява овулацията.

Показания: Палиативна терапия на ендометриален или ренален карцином (особено високодиференцираните хистологично типове); вторична аменорея; маточни кръвотечения, дължащи се на хормонален дисбаланс; за хормонална контрацепция.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Назначава се в доза 400–1000mg/7 дни орално или дълбоко мускулно. При *ендометриален карцином* се прилага по 50 mg/7 дни или по 100 mg/14 дни до 6 мес. При *вторична аменорея* препаратът се инжектира мускулно след естрогенна терапия на 15-ия ден от изкуствения цикъл в ЕД 50 mg. За предизвикване на хормонална контрацепция медроксипрогестерон се инжектира мускулно в доза 150 mg/3 мес. или 450 mg/6 мес. Приложението на медроксипрогестерон трябва незабавно да бъде спряно при поява или съмнение на някои от следните симптоми: тромбоемболична компликация, внезапна частична или пълна загуба на зрението, увреждане на ретината, едем на папилата на зрителния нерв, диплопия, мигренозно главоболие или необичайно тежка цефалгия, неконтролируем ЗД и/или АХ, патологично променена чернодробна функция, повтарящи се депресии.

Взаимодействия: Аминоглутетимид засилва чернодробния метаболизъм на медроксипрогестерон и може да намали ефекта му.

Нежелани реакции: Оток, промени в менструалните кръвотечения, аменорея, анорексия, болка в областта на инжектиране, отпадналост, централни тромбози, паметови смущения, треска, безсъние, промени в цервикалната секреция, увеличаване или намаление на т.м., холестатична жълтеница, тромбоза на вените. **Противопоказания:** Тромбоза на вените, апopleктичен инсулт, белодробна емболия, свръхчувствителност към продукта, клапни нарушения, анамнеза за предсърдно мъждене, ендокардит, СН, атеросклероза, метрорагия с неясен произход, задържан в матката плод (missed abortion), тежка чернодробна дисфункция, постоперативен период, хиперкалциемия у пациенти с костни метастази, тежък ЗД, тежка АХ, бременност, кърмене.

L02AE Аналози на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH)

☞ Препаратите *buserelin*, *goserelin*, *leuprorelin* и *triptorelin* са *агонисти* с много по-мощна активност в сравнение с ендогенния GnRH (гонадорелин), чийто синтетични аналози са. В началото на тяхното приложение се повишава секрецията на гонадотропини от аденохипофизата. При хроничното им системно приложение обаче, особено в депо-форми, настъпва *десензитация на гонадотропните рецептори*, което се последва от трайно намаляване секрецията на гонадотропини и полови хормони, вкл. тестостерон.

BUSERELIN – INN (ATC код: L02AE01)

● **Suprefact Depot 3 Months®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – три идентични имплантиращи се стълбчета, съдържащи 9,45 mg бусерелин в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). ▲ **Аналог** – агонист на лутеинизиращия GnRH в специална депо-форма.

Показания: Авансирал хормонозависим РПЖ.

Приложение: Съдържанието на 1 спринцовка се инжектира подкожно в коремната стена през интервали от 3 мес. (понякога този интервал може да се удвои на 6 мес.). Преди инжектиране на Suprefact Depot 3 Months може да се приложи локален анестетик. Препоръчва се 5 дни преди началото на терапията с бусерелин да започне лечение с антиандрогенен препарат и то да продължи паралелно с бусерелиновата терапия до 4 седмици. Антиандроген не е показан след билатерална орхидектомия, защото тестостероновата плазмена концентрация не би могла да се понижи повече.

Нежелани реакции: Болезненост в областта на инжектиране, гадене, напрежение в гърдите, импотенция, загуба на коса, гинекомастия, оток около глезените и долните части на краката, алергични прояви, хипербилирубинемия, повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, палпитации, главоболие, сънливост, нервност, депресия, промени в т.м., намаление на костната плътност, болки в костите, остеопороза, увеличен риск от фрактури.

Противопоказания: Свръхчувствителност към бусерелин или други аналози на гонадолиберина, бременност, кърмене.

GOSERELIN – INN (ATC код: L01AE03)

● **Reseligo® 3.6 mg** (Alvogen IP Co.S.ar.l.) – имплантант, съдържащ 3.6 mg гoserелин в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Reseligo® 10.8 mg** (Alvogen IP Co.S.ar.l.) – имплантант, съдържащ 10.8 mg гoserелин в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Zoladex®** (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – имплантант, съдържащ 3.6 mg гoserелин, диспергиран в биодеградируемен матрикс в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Zoladex LA®** (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – имплантант, съдържащ 10.8 mg гoserелин, диспергиран в биодеградируемен матрикс в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ▲ **Аналог** на лутеинизиращия хормон рилизинг хормон (LHRH аналог) в специална депо-форма. При хронично прилагане потиска секрецията на LH от аденохипофизата, което води до понижаване на концентрацията на тестостерон в серума на мъжете и на естрадиол в серума на жените. Ефектът от прилагане на препарата върху нивата на тези хормони е същият, както след кастрация, респ. менопауза. При продължително въвеждане на гoserелин през интервали от 28 дни ниските серумни нива на тестостерона, респ. естрадиол се запазват. Това при мъжете води до регресия на рака на простатата и симптоматично подобрене, а при жените се повлияват благоприятно хормонозависимият рак на гърдата, ендометриозите и фибромиомите на матката.

Показания: РПЖ, подходящ за хормонална манипулация (вместо кастрация); РМЖ (средство от II ред) при пре- и пери-менопаузални жени; ендометриози и фибромиоми на матката.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препаратът се инжектира подкожно в предната коремна стена по 3.6 mg (= 1 спринцовка) през 28 дни или по 10.8 mg през 12 седмици. Може да се използва и местна анестезия.

Нежелани реакции: При мъже – кожни обриви, горещи вълни, намаляване на потентността, подуване на гърдите, болки в костите, обструкция на пикочните пътища, компресия на гръбначния мозък; при жени – горещи вълни, изпотяване, промяна на либидото, главоболие, промени в настроението, вагинална сухост. При болни с костни метастази може да се развие хиперкалциемия. **Противопоказания:** Бременност, лактация, деца.

LEUPRORELIN – INN (ATC код: L02AE02)

● **Eligard®** (Astellas Pharma Europe B.V.) – прах 22,5 mg в предварително напълнена спринцовка (спринцовка Б) за приготвяне на инжекционен разтвор и разтворител в предварително напълнена спринцовка (спринцовка А) (оп. по 1 бр. от двете спринцовки, игла размер № 20 и бутало за спринцовка Б); прах 45 mg в предварително напълнена спринцовка (спринцовка Б) и разтворител в предварително напълнена спринцовка (спринцовка А) (оп. по 1 бр.). ● **Lucrin Daily®** (AbbVie Ltd) – инжекционен разтвор за подкожно инжектиране 5 mg/ml във флакон с вместимост 2.8 ml (оп. по 1 и 25 бр.; към всеки флакон има по 14 спринцовки и 14 игли.). ● **Lucrin depot®** (AbbVie Ltd) – прах с удължено освобождаване 3.75 mg във флакон плюс 2 ml разтворител (оп. по 1 бр.); прах с удължено освобождаване 11.25 mg във флакон плюс 2 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Lucrin PDS depot®** (AbbVie Ltd) – прахообразна лиофилизирана субстанция с удължено освобождаване 3.75 mg и разтворител в предварително напълнена двукамерна спринцовка (оп. по 1 бр.); прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 11.25 mg и разтворител в предварително напълнена двукамерна спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Lutrate Depot®** (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 3.75 mg в стъклен флакон и разтворител 2 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка със система поликарбонатни адаптери (оп. по 1 бр.); прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 22.5 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка със система поликарбонатни адаптери (оп. по 1 бр.). ▲ Леупрорелин представлява синтетичен аналог-агонист на GnRH, който превъзхожда по активност естествения хормон. В началото на приложение на препарата се повишава секрецията на гонадотропини от аденохипофизата. При неговото продължително системно приложение обаче настъпва десензитация на гонадотропните рецептори, последвано от намаляване секрецията на гонадотропини и полови хормони. Този ефект е обратим и след прекратяване приложението на препарата се възстановява физиологичната хормонална секреция.

Показания: Палиативна терапия на напреднал хормонозависим РПЖ (алтернатива в случаите, при които орхидектомията или естрогенната терапия са противопоказани или неприемливи за даден пациент); комбинирана терапия с флутамид при метастазиращ РПЖ; РМЖ при жени преди или в менпауза, при които е нужна медикаментозна

овариална супресия; ендометриоза в случаите, когато е препоръчително овариалното потискане на хормони, докато заболяването не изисква хирургична терапия; преждевременен пубертет от централен произход.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: (1) При *преждевременен пубертет* у деца депо-формата на левпрорелина се инжектира подкожно или мускулно в доза 0,3 mg/kg/28 дни. (2) При мъже с РПЖ *препоръчаната доза* е 1 mg/0.2 ml/24 h Lucrin daily подкожно. При мъже с *напреднал РПЖ* депо-формите се прилага подкожно или мускулно в доза 7,5 mg през интервали от 28 до 33 дни или мускулно е доза 11.25 mg (респ. 22.5 mg) през интервали от 3 мес. *Eligard от 45 mg* се инжектира *подкожно през интервали от 3 мес. Eligard от 45 mg* се инжектира *подкожно през интервали от 6 мес.* като предварително *ex tempore* се смесва съдържимото на двете спринцовки. (3) При *ендометриоза* лечението продължава не по-дълго от 6 мес., като препаратът се инжектира мускулно в доза 3,75 mg/30 дни. (4) При *безплодие* при жени препоръчаната МДД е 1 mg/0.2 ml Lucrin daily подкожно. Лечението трябва да започне по време на лутеалната фаза (около ден 20-ти преди цикъла, в който трябва да се индуцира овулация) и трябва да продължи до прилагане на hCGH.

Нежелани реакции: С честота над 10% – депресия, болка, топли вълни, загуба на тегло, гадене, повръщане; от 1% до 10% – сърдечни аритмии, оток, замаяност, летаргия, безсъние, главоболие, обриви, гинекомастия, напрегнатост в гърдите, намаление на хемоглобина и хематокрита, миалгия, парестезия, замъглено виждане; под 1% – миокарден инфаркт, белодробна емболия, тромбоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки, бременност или очаквана бременност, лактация, недиагностицирано вагинално кръвотечение, гръбначно-мозъчна компресия.

TRIPTORELIN – INN (АТC код: L02AE04)

• **Decapeptyl®** (Ferring GmbH) – инжекционен разтвор 0,1 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 7 и 28 бр.). • **Decapeptyl depot®** (Ferring GmbH) – предварително напълнена стъклена спринцовка с прах 3,75 mg плюс предварително напълнена стъклена спринцовка с разтворител и игла за инжектиране (оп. по 1 бр.). • **Diphereline®** (Ipsen Pharma) – прах 0,1 mg плюс разтворител (оп. по 1 бр.). • **Diphereline SR®** (Ipsen Pharma) – прах 3,75 mg в предварително напълнен стъклен флакон с вместимост 4 ml плюс 2 ml разтворител (манитол) в стъклена ампула със спринцовка и 2 игли (оп. по 1 бр.); прах 11,25 mg в стъклен флакон с вместимост 4 ml със спринцовка плюс 2 ml манитол (разтворител) в стъклена ампула със спринцовка и 2 игли (оп. по 1 бр.). ▲ Трипторелин е синтетичен декапептиден аналог на GnRH с агонистична активност. Прилагането на трипторелин може през първите 1 до 2 седмици да повиши плазмените нива на LH и FSH. Като следствие от това първоначално нивата на тестостерон при мъжете и естрадиол при жените в плазмата се повишават. Продължителното лечение обаче намалява концентрациите на LH и FSH, което на свой ред води до ниски (кастрационни) нива на тестостерон и естрадиол приблизително до 20 дни след инжектиране и през целия период на освобождаване на трипторелин от неговите депо-форми.

Показания: РПЖ с метастази (антинеопластичният ефект на трипторелина е по-силен, ако пациентът не е провеждал преди това друго хормонално лечение); ранен пубертет (преди 8 г. при момчетата и 10 г. при момчетата); генитална и екстрагенитална ендометриоза (I до IV степен); инфертилитет при жени (трипторелинът се използва като допълнително лечение във връзка с приложението на гонадотропини – hCGn и FSH, по време на индукция на овулация с цел оплождане *in vitro* и имплантиране на ембриона); предоперативно до 3-месечно лечение на тумора *uteri*, свързана с анемия (Hb ≤ 8 g/dl) или когато е нужно намаляване на размера на тумора, за да се улесни или модифицира оперативният метод (ендоскопска операция, трансвагинална операция).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① РПЖ. Използва се една от следните схеми: а) По 0,1 mg/24 h Diphereline или Decapeptyl подкожно в продължение на 7 последователни дни; след това Decapeptyl depot или Diphereline S.R. – 3,75 mg мускулно в ден осми, която се повтаря през интервали от 28 дни. б) По 3,75 mg мускулно/28 дни; в) Diphereline S.R. – по 11,25 mg мускулно/90 дни. в) Започва се с подкожно инжектиране на препарата Decapeptyl в ДД 0,5 mg в продължение на 7 дни. От осмия ден се продължава с ДД 0,1 mg. ② Ранен пубертет: при деца с т.м. над 20 kg – Diphereline S.R. по 3,75 mg мускулно/28 дни; при деца с т.м. под 20 kg – по 1,875 mg мускулно/28 дни (= ½ Diphereline S.R. или Decapeptyl от 3,75 mg). ③ Ендометриоза (I до IV степен). Лечението трябва да започне през първите пет дни на менструалния цикъл. Diphereline S.R. се инжектира мускулно през интервали от 28 дни в доза 3,75 mg или по 11,25 mg/90 дни. Продължителността на лечението е най-малко 4 и най-много 6 мес. Не се препоръчва втори лечебен курс с трипторелин или друг аналог на GnRH. ④ Инфертилитет при жени. Стандартната доза е от 3,75 mg Diphereline S.R. еднократно мускулно, инжектиран на втория ден от менструалния цикъл. Комбинирането с гонадотропини се прави след като настъпи десенсибиране на хипофизата (плазмени концентрации на естрогени под 50 pg/ml), обикновено около 15 дни след инжектиране на трипторелин. ⑤ Предоперативно лечение на тумора *uteri* трябва да започне през първите 5 дни от менструалния цикъл. Diphereline S.R. се инжектира мускулно в доза 3,75 mg/28 дни. Лечението не трябва да надхвърля 3 мес.

Локални НЛР в двата пола: Транзиторна болка, зачервяване и възпаление в мястото на инжектиране. **НЛР при жени:** В началото на лечението симптомите на ендометриозата като болка в таза и дисменорея може да се обострят в първите 1–2 седмици. През месеца след първата инжекция може да се появи метрорагия. Много често по време на лечението се наблюдават горещи вълни, вагинална сухота, намалено либидо и диспареуния; тези НЛР се дължат на трайно медикаментозно блокиране на хипофизо-овариалната ос. **НЛР при мъже:** Симптомите от страна на пикочните пътища, болката в костите и гърба (свързани с метастази и компресия на гръбначния мозък) може да се обострят, когато плазмените концентрации на тестостерона се повишат преходно в началото на терапията с трипторелин; тези НЛР изчезват след 7 до 14 дни. Други НЛР като горещи вълни, намалено либидо и импотентност се дължат на трайното намаляване на плазмените нива на тестостерона. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към GnRH и неговите аналози, бременност, кърмене.

L02B Хормонални антагонисти и подобни лекарства

L02BA Антиестрогени

FULVESTRANT – INN (ATC код: L02BA03)

● **Faslodex®** (AstraZeneca UK Ltd) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки.
● **Fulvestrant Sandoz®** (Sandoz d.d.) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки и във флакони (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Fulvestrant Teva®** (Тева Фармасютис Кълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 2 бр.). ▲ *Понижава нивата на естроген-рецепторния протеин.*

Показания: Постменопаузални жени с естроген-рецептор позитивен локално авансирал РМЖ при рецидив на заболяването по време на или след адювантна терапия с антиестроген или при прогресия за заболяването по време на лечение с антиестроген.

Приложение: При жени (вкл. ПНВ) с чернодробна и НБФ препоръчителната доза е 500 mg през 30 дни, плюс допълнителна доза от 500 mg две седмици след първата. Faslodex трябва да се прилага като две последователни бавни (за 1–2 min) интрамускулни инжекции (всяка по 250 mg) в седалищната област, по 1 от всяка страна.

Нежелани реакции: Кръвоизлив или хематом в мястото на инжектиране, астения, гадене, повишени серумни нива на АЛАТ, АСАТ и алкална фосфатаза, инфекции на пикочните пътища, главоболие, обрив, спиналгия, венозна тромбоемболия.

TAMOXIFEN – INN (ATC код: L02BA01)

● **Nolvadex®** (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Tamoxifen Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Tamoxifen Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Описани са няколко метаболита на тамоксифена с антиестрогенна активност, най-важният от които е деметилиран транс-изомер. Установена е и неговата enteroхепатална рециркулация. ▲ *Транс-формата на тамоксифена има антиестрогенна активност, за разлика от цис-формата, която действа естрогенно. Транс-формата конкурентно инхибира свързването на естрогените с техните цитоплазматични рецептори в раковите клетки. Действието на тамоксифена е цитостатично, а не цитолитично, поради което е необходимо продължително лечение (2–5 г. и повече). Тамоксифен има също антихиперхолестеролемичен ефект и намалява честотата на ОМИ с 67% у жени с рак на гърдата.*

Показания: Средство от I ред за палиативно лечение на РМЖ в напреднал стадий и за третиране на иноперабилен карцином или на рецидиви след овариетомия. Жени в менопауза с тумори, носещи естрогенови или прогестеронови рецептори, се повлияват по-добре в сравнение с жени преди менопаузата, респ. в сравнение с рецептор-негативни пациентки, които също се повлияват благоприятно, но по-слабо. При самостоятелна адювантна терапия с тамоксифен на рака на гърдата терапевтичният ефект е по-чест и по-продължителен в сравнение със самостоятелното използване на естрогени и андрогени, а поносимостта е много добра.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5..

Приложение: Приема се орално по 10 mg/12 h или 20 mg наведнъж. Ако след 30 дни не бъде постигнато подобрение, ДД се удвоява (20 mg/12 h).

Нежелани реакции: Топли вълни, вагинални кръвотечения, pruritus vulvae, аменорея, главоболие, отпадналост, кожни обриви, тромбоцитопения, СЧ смущения. При пациентки с костни заболявания и хиперкалциемия може да се наблюдава повишаване на хиперкалциемията през първите две седмици от терапията. При пациентки с метастази често се наблюдават *болезнени отоци на меките тъкани през първите две седмици от терапията*, известни като “естрогенен взрив”. Поради доброто повлияване на тумора се препоръчва тамоксифеновата терапия да продължи въпреки отоците и болката, като се използват аналгетици. Повторните курсове с тамоксифен също могат да доведат до “естрогенен взрив”. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тамоксифен, бременност.

TOREMIFENE CITRATE – INN (ATC код: L02BA02)

● **Fareston®** (Farmark Bulgaria) – таблетки 60 mg (оп. 30 бр.). ▼ Отличава се с добра СЧ резорбция. Претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм при участие главно на изоензимите CYP3A4, 5 и 6. Има СПП >99,5%, T_{max} – 3 h и t_{1/2} около 5 дни. ▲ Toremifene е нестероиден трифенилетиленов дериват с антиестрогенна активност. Той се свързва конкурентно с естрогенните туморни рецептори. Получава се нуклеарен комплекс, който потиска биосинтеза на ДНК и инхибира действието на естрогените. Toremifene действа на туморните клетки в G₀ и G₁ фазите, поради което ефектът му е цитостатичен.

Показания: Метастатичен КМЖ при постменопаузални жени с естроген-рецептор позитивни тумори.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Орално, по 60 mg на ден в 1 прием. Лечението продължава, докато се забележат признаци на прогресия на заболяването.

Нежелани реакции: Гадене, диареза, тромбоемболия, замаяност, хиперкалциемия (при пациентки с костни метастази), галакторея, витаминен дефицит, менструални нарушения, вагинално кръвотечение, ендометриоза, катаркта, ксерофталмия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, бременност.

L02BB Антиандрогени

BICALUTAMIDE – INN (ATC код: L02BB03)

● **Bicalan®** (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 50 и 150 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84 и 100 бр.).
● **Bicalodex®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Bicalutamide Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicalutamide Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicalutamide Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology Plc.) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicatlion** (Medico Uno Kft.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicusan®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 50 и 150 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Calumid®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 50 mg (оп. 15 бр.). ● **Calutide®** (МС Фарма АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 10 бр.). ● **Casodex®** (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Yonistib®** (Неола Фарма ЕООД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 28 бр.). ▲ Антиандрогенната активност на бикалутамид, представляващ рацемична смес, се определя от R-енантиомера. Той се свързва специфично с андрогенните рецептори без да активира генната експресия, поради което потиска действието на андрогените. Вследствие на това туморите на простатата регресират.

Показания: Напреднал РПЖ (в комбинация с аналози на GnRH за предизвикване на т. нар. *пълна андрогенна блокада*) или следоперативна кастрация.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: По 50 mg р.о. веднъж дневно. ДД не се намалява при болни с бъбречно увреждане.

Взаимодействия: Бикалутамид може да измести антикоагулантите от плазмените белтъци, което изисква да се следи протромбиновото време.

Нежелани реакции: Топли вълни, сърбеж, болезненост на гърдите и гинекомастия, които могат да се намалят чрез кастрация; диария, гадене и повръщане, астения, преходни чернодробни промени, импотентност, никтурия, кожни промени. **Противопоказания:** Жени, деца, свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества, тежко чернодробно увреждане, комедикация с тефенадин*.

CYPROTERONE (вж. гл. G03HA)

ENZALUTAMIDE – INN (ATC код: L02BB04)

● **Xtandi** (Astellas Pharma Europe B.V.) – меки желатинови капсули 40 mg.

Показания: Мощен антиандроген, показан за ХТ на възрастни мъже с *метастатичен кастрационно резистентен РПЖ*, прогресирал по време или след терапия с доцетаксел.

Приложение: Препоръчваната ДД е 160 mg в 1 орален прием, със или без храна.

Противопоказания: Вж. Flutamide.

FLUTAMIDE – INN (ATC код: L02BB01)

● **Flutasin®** (Актавис ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ▲ Флутамид е *нестероиден антиандроген*. Той потиска поемането на андрогенния хормон от клетките, а също конкурентно блокира андрогенните рецептори в клетките на прицелните тъкани.

Показания: *Напреднал РПЖ* у нетретирани болни или болни, които не реагират или са станали резистентни към хормонални въздействия. Може да се проведе монотерапия с флутамид (със или без орхидектомия), както и комбинирана терапия с препарат от групата на агонистите на GnRH.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Орално по 250 mg/8 h.

Нежелани реакции: При *монотерапия* – гинекомастия, напрежение в гръдните жлези, галакторея, диария, повръщане, повишен апетит, безсъние, лесна уморяемост; при *комбинирана терапия* – горещи вълни, импотенция, намалено либидо, диария, повръщане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към флутамид или някое помощно вещество (лактоза, повидон, магнезиев стеарат, хидроксипропилметилцелулоза).

L02BG Ароматазни инхибитори

☞ Инхибитат ароматазата и *блокират превръщането на тестостерон в естрадиол*. Понижаването на плазмените нива на естрадиола с около 80%. Имат терапевтичен ефект при РМЖ.

AMINOGLUTETHIMIDE* – INN (ATC код: L02BG01) – таблетки 250 mg (оп. 80 бр.).

Показания: Лекарство от II ред при постменопаузални метастазирани хормонозависими карциноми на млечната жлеза, при които са установени естрогенни рецептори; хиперкортицизъм (болест на Cushing, надбъбречни аденоми и карциноми).

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Аминоглутетимид се прилага в ДД 1 g, разделен на 3–4 приема, заедно с хидрокортизон (за да се компенсира намаляването на ГКС).

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, атаксия, летаргия, панцитопения, хипотиреоидизъм, псевдохермафродитизъм у новородени, чийто майки са приемали аминоглутетимид. **Противопоказания:** Порфирия, свръхчувствителност към препарата. При терапия с аминоглутетимид контрацепцията при жени трябва да бъде от нехормонален тип.

ANASTROZOLE – INN (ATC код: L02BG03)

●**Anastrocon**[®] (Фармаконс АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Anastrozex**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ●**Anastrozole Alvogen**[®] (Alvogen IP Co S. àr.l.) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28 и 30 бр.). ●**Anastrozol Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Anastrozole Kabi**[®] (Fresenius Kabi Oncology PLC) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ●**Anastrozex**[®] („Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Aquastrozole**[®] (Аквахим АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28 и 30 бр.). ●**Armotraz**[®] (МС ФАРМА АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ●**Arimidex**[®] (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ●**Dispolan**[®] (Pharos Ltd) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30 50 и 100 бр.). ●**Egistrozol**[®] (EGIS Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ●**Kyaresta**[®] (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ●**Ozolan**[®] (Pharos Ltd) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 84, 100 и 300 бр.). ●**Rimidal**[®] (Алалис България ЕООД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Zenbrest**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 84, 100 и 300 бр.). ▼ Чревната резорбция на анастразол е бърза. Храната може да забави скоростта, но и степента на резорбция. Препаратът има СПП 40% и елиминационен полуживот от 40 до 50 h. ▲ В постменопаузата естрадиол се получава главно от естроена, който се синтезира в периферните тъкани от андростендиона при участие на ароматазата. Анастразолът *инхибира ароматазата*. Понижаването на плазмените нива на естрадиола с около 80% има терапевтичен ефект у жени с КМЖ.

Показания: Естроген-зависим авансирал КМЖ у постменопаузални жени; адювантна терапия на инвазивен ранен естроген-зависим КМЖ у постменопаузални пациентки, при които е невъзможно да се приема тамоксифен (напр. поради увеличен тромбоемболичен риск или ендометриални аномалии).

Приложение: По 1 mg p.o. на ден.

Нежелани реакции: Изтъняване на косите, сухост на влаглището, повдигане, повръщане, диария, астения, сънливост, главоболие, обриви, слабо изразена хиперхолестеролемия; при чернодробни метастази – повишаване плазмените нива на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Бременност, лактация, повишена чувствителност към препарата, лактоза или друго помощно вещество, УЧФ, КК < 20 ml/min комедикация с естрогени, пременопауза, деца.

EXEMESTANE – INN (АТС код: L02BG06)

●**Alnair**^{*} (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Aromasin**[®] (Pfizer Enterprises SARL) – обвити таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ●**Cleopa**[®] („Чайкафарма" АД) – обвити таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ●**Escepran**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 30 и 90 бр.). ●**Exemestane Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98 и 100 бр.). ●**Exemestane Alvogen**[®] (Alvogen IpCo S.àr.l.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Exemestane GlenmarkPharma**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 14, 30 и 90 бр.). ●**Exemestane Pharmacenter**[®] (Sandoz d.d.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 и 120 бр.). ●**Exemestane Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 и 120 бр.). ●**Exestralan**[®] (ICN Polfa Rzeszów SA) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 60, 90, 100 и 120 бр.). ●**Ханегра**[®] (Ромастру Трейдинг ЕООД) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 60, 90, 100 и 120 бр.). ▼ Представлява *стероидно съединение*, структурно сходно на естествения субстрат на ароматазата андростендион. След орално приложение претърпява бърз чернодробен метаболизъм. Храната увеличава с 40% плазмените нива на екземестан в сравнение на приемане на гладно. Препаратът има T_{max} 2 h, СПП 90% и t_{1/2} 24 h. ▲ Екземестан блокира необратимо ароматазата и затова в постменопаузалния период *намалява биосинтезата на естрогени от андрогени*. В ДД 25 mg препаратът понижава плазмените нива на естрогени с >90%. При големи рандомизирани и контролирани клинични проучвания в ДД 25 mg той води до значително увеличаване на преживяемостта в сравнение със стандартната хормонална терапия.

Показания: Авансирал КМЖ, прогресирал след антиестрогенна терапия, в условията на естествена или индуцирана менопауза; за трета линия хормонално лечение на напреднал КМЖ, прогресирал след лечение с антиестрогени и нестероидни ароматазни инхибитори или прогестини, в условията на естествена или индуцирана менопауза.

Приложение: По 25 mg на ден в 1 прием. Лечението продължава до обективна туморна прогресия.

Взимодействия: Екземестан не трябва да се предписва едновременно с естрогенсъдържащи препарати, които могат да антагонизират неговото действие. Той не трябва да се назначава на жени в пременопаузален ендокринен статус. При пациентки с бъбречна или ЧН не е необходимо да се променя ДД, но се изисква повишено внимание.

Нежелани реакции: С честотата над 10% – гадене, топли вълни, отпадналост, повишена потливост, замаяност; с честота ≥2% – безсъние, главоболие, кожни обриви, абдоминална болка, безапетитие, повръщане, депресия, алоpecia, периферни отоци (по често само на краката), констипация, диспепсия; рядко – тромбоцитопения, левкопения; повишаване на плазмените нива на чернодробните ензими и алкалната фосфатаза при пациентки с чернодробни или костни метастази. На постменопаузални жени с напреднал карцином на млечната жлеза Aromasin е прилаган в ДД до 600 mg, а на здрави доброволци – до 800 mg. Дори при тези много високи дози, които в клиничната практика не се използват, препаратът е показал добра поносимост. Не съществува антител на екземестан и в случай на предозиране лечението трябва да е симптоматично. **Противопоказания:** Бременност, лактация.

LETROZOLE – INN (АТС код: L02BG04)

●**Breletroz**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90 и 100 бр.). ●**Clarzole**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ●**Etruzil**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 50, 60, 90 и 100 бр.). ●**Femara**[®] (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ●**Letrocon**[®] (Фармаконс АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Letrofem**[®] (Hikma Farmaceutika S.A.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 50, 60, 90 и 100 бр.). ●**Letrofemin**[®] („Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30 и 60 бр.). ●**Letrogen**[®] (Generics Ltd) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28,

30, 56 и 60 бр.). ● **Letrozole Alvogen®** (Alvogen IPCo.S.ar.l.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozole Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Letrozole MC Pharma®** (MC Фарма АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozol Nucleus®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozol Synthon®** (Synthon BV) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozole Winthrop®** („Санофи –Авентис България“ ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Loosyn®** (Synthon BV) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Lortanda®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Trozol®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 100 бр.). ● **Zequipra®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ▼ Резорбира се добре в СЧТ, като резорбцията на препарата не се влияе от храната. Има Vd 1,9 l/kg и терминален t_{1/2} 2 дни. Стабилни плазмени концентрации се достигат след 2 до 6 седмици. ▲ Letrozole е нестероидно съединение, което се свързва с химичната група на ароматазата (изоформа на цитохром P450). Тя катализира превръщането на андрогените в естрогени (по-специално превръщането на андростендиона в естрон и тестостерона в естрадиол). Letrozole блокира компетитивно ароматазата и предизвиква значително понижение в плазмените нива на естрогените. Приблизително 30% от карциномите на млечната жлеза се повлияват от препарата.

Показания: Напреднал КМЖ при постменопаузални жени, при които след проведена антиестрогенна терапия заболяването е прогресирало.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: По 2,5 mg орално един път на ден. Лечението продължава докато се появят очевидни признаци на туморна прогресия.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, главоболие, сомнолентност, замаяност, топли вълни, обриви, сърбеж, артралгия, диспнея, кашлица, тромбоемболия, вагинално кървене. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Letrozole или съставките му.

L02BX Други хормонални антагонисти

ABIRATERONE – INN (ATC код: L02BX03)

● **Zytiga®** (Yansen Cilag) – таблетки 250 mg (оп. 120 бр.). ▼ Абиратерон има СПП 97–99% и t_{1/2} 12 h. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Той инхибира 17α-хидроксилаза/C17,20 лиаза, ензим експресиран в тестикуларните, адреналните и простатните тумори. Инхибирането на CYP17 активността от абиратерон намалява циркулиращите плазмени нива на тестостерон.

Показания: Кастрационно резистентен или хормон-рефрактерен РПЖ, неотговорящ на андрогенна депривация или на антиандрогенна терапия РПЖ. ДД се приема в 1 орален прием на празен стомах.

Рискова категория за бременност: X.

Нежелани реакции: Гадене, гастралгия, безапетитие, сърбеж, потъмняване на урината, глинен цвят на фекалиите, пожълтяване на кожата и очите, подуване на глезените и стъпалата, задых, филиформен пулс, болка и парене при уриниране, хипокалиемия, хипергликемия, еритропения, повишение на артериалното налягане, анафилактични симптоми.

L03 ИМУНОСТИМУЛАНТИ

☞ **Имунната хомеостаза запазва генетичната неповторимост на организма.** Тя има пряко отношение към разпознаването, свързването и отстраняването на чужди на организма молекули и клетки, като микроорганизми или техни метаболитни продукти, ксенобиотици (вкл. различни лекарства), полени, храни и др. Същността на имунната защита е разграничаване на „своето“ от „чуждото“.

☞ Имунната система включва **централни органи** (костен мозък и тимус) и **периферни органи** (тонзили, Паерови плаки, лимфни възли, слезка, мукозасоосирирана лимфоидна тъкан, лимфа). Те продуцират клетки – Т-лимфоцити (тимусни лимфоцити), В-лимфоцити (bone marrow lymphocytes), К-клетки (killer cells), клетки на моноцитно-макрофагеалната система и др. **Основните молекули** на имунната система включват имуноглобулини, клетъчни мембранни белтъчни молекули, тимусни хормони, лимфокини и други цитокини, плазмени имунорегулиращи глико- и липопротеини. За разлика от повечето други системи на организма клетките на имунната система не са в постоянен контакт помежду си, а свободно циркулират в лимфните и кръвоносните съдове. **Имунните клетки секретират два големи класа протеини – антитела** (продуцират се от В-лимфоцитите) и **цитокини**.

☞ Имунните реакции на организма са антияло и/или клетъчно-медириани. **Антителата** представляват различни **имуноглобулини** (Igs): G, A, M, D и E. Те се свързват специфично с атакуващите антигени и осъществяват **хуморалния имунитет**. **Системата на комплемента** има белтъчна структура и е физиологична съставка на кръвната плазма на всички гръбначни. Повечето нейни компоненти се синтезират като неактивни **протеази**, които се активират **автокаталитично**. Тя има способност да лизира натоварените с антитела микроорганизми, поради което допълва противомикробната активност на антителата (затова е наречена *complement* – **допълнение**, добавка). Днес системата на комплемента се разглежда като **модулятор на клетъчните функции**, при което клетъчната мембрана и нейните рецептори са свързващ и активен център. Цитотоксичните Т-лимфоцити (Tc, CD8+) и инфламаторните Т-лимфоцити (Ti, CD4+) осъществяват **клетъчно-медириания имунитет**.

☞ В по-тесен смисъл към имуномодулаторите (модификатори на биологичния отговор) се отнасят имуностимулантите и имunosупресорите. В по-широк смисъл те включват още нормални човешки и специфични имуноглобулини, ваксини, препарати с общо тонизиращо действие (биостимуланти) и др. По различни механизми те повлияват имунната система на организма. За някои от тях имуномодулиращото действие е основно, а за други – допълнително.

L03A Цитокини и имуномодулатори

L03AA Колони-стимулиращи фактори

FILGRASTIM – INN (АТС код: L03AA02)

● **Accofil®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционни/инфузионни разтвори от 30 MIU /0,5 ml (= 300 mcg/ml) и 48 MIU/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Gastrofil®** (Apotex Europe BV) – инжекционни/инфузионни разтвори от 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/ml) и 48 MIU/1,5 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen® 30 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 30 MIU/1 ml (= 300 mcg/ml) в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen® 48 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 48 MIU/1.6 ml (= 300 mcg/ml) в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen Singleject® 30 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор MIU/0.5 ml (= 300 mcg/0.5 ml, респ. 600 mcg/ml) в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр., с постоянна игла от неръждаема стомана). ● **Neupogen Singleject® 48 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 48 MIU/0.5 ml (= 480 mcg/0.5 ml, респ. 960 mcg/ml) в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр., с постоянна игла от неръждаема стомана). ● **Nivestim®** (Hospira UK Ltd) – инжекционни/инфузионни разтвори от 48 MIU/0,5 ml (= 480 mcg/0,5 ml), 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/0,5 ml) и 12 MIU/0,2 ml (= 120 mcg/0,2 ml) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 5, 8 и 10 бр.). ● **Zarzio®** (Sandoz GmbH) – инфузионни разтвори от 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/0,5 ml) и от 48 MIU/0,5 ml (= 480 mcg/0,5 ml) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). Съхраняват се при температура 2–8 °C. ▼ Представява рекомбинантен човешки гранулоцитен колони-стимулиращ растежен фактор (r-metHuG-CSF) с бионаличност след s.c. инжектиране при здрави доброволци 60% и $t_{1/2}$ 3,5 h. Не кумулира. ▲ Филграстим стимулира развитието на прогениторните клетки от миелогранулоцитната линия и предизвиква значително дозозависимо увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв. Той умерено повишава и броя на моноцитите.

Показания: Костно-мозъчна трансплантация, тежки вродени агранулоцитози, онкоболни с немиелоидни тумори (подложени на конвенционална високо дозова химиотерапия), персистираща неутропения при болни с напреднала HIV-инфекция за намаляване на риска от бактериални компликации.

Приложение: На онкоболни, подложени на *постоянна цитотоксична миелосупресивна химиотерапия*, филграстим се прилага по 500 000 UI (= 5 mcg)/kg т.м. 1 път дневно, подкожно или под форма на 30-минутна i.v. инфузия. При *миелоаблативна терапия* с последваща костно-мозъчна трансплантация препоръчаната начална доза е 1 млн. UI (= 10 mcg)/kg, веднъж дневно като 30-минутна или 24-часова венозна инфузия. Препаратът може да се прилага в същата доза и под форма на 24-часова подкожна инфузия, разреден в 5% глюкозен разтвор. Продължителността на лечението е не повече от 14 дни. Филграстим не трябва да се разрежда със солеви разтвори.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Нежелани реакции: Обща костномускулна болка (която се овладява с аналгетици), спленомегалия, главоболие, диария, алергични реакции (по-чести след венозно въвеждане). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към филграстим или неговите съставки, тежка вродена неутропения с абнормна цитогенетика; тежко УБФ и/или УЧФ, миелоидни неоплазии.

LENOGRASTIM – INN (АТС код: L03AA10)

● **Granocyte® 34** (Санофи-Авентис България ЕООД) – лиофилизат във флакони по 33.600 MIU (= 263 mcg) плюс 1 ml разтворител. ▼ Рекомбинантен *гранулоцитен колони-стимулиращ фактор* (rHuG-CSF), идентичен с човешкия, с $t_{1/2}$ от 1,4 до 5,1 h. ▲ Ленограстим селективно стимулира пролиферацията, диференциацията и узряването на неутрофилните левкоцити. Предизвиква значително и дозозависимо увеличение на техния брой в периферната кръв още през първите 24 h от въвеждането си. Има *in vitro* данни за възможен стимулиращ ефект на препарата и върху някои миелоидни туморни клетъчни линии.

Показания: Костно-мозъчна трансплантация, тежки вродени агранулоцитози, циклични неутропении (вкл. при СПИН), онкоболни с немиелоидни тумори (подложени на конвенционална високодозова фармакотерапия).

Приложение: Ленограстим се прилага в ДД от 5 до 12 mg/kg или 150 mg/m² (= 19,2 млн. UI/m²) като подкожна инжекция или под форма на продължителна подкожна или венозна инфузия. Лечението започва най-малко 24 h след предходеща цитотоксична терапия и продължава до нормализиране на неутрофилите (обикновено 14–21 дни).

Нежелани реакции: Болки в мускулите и костите, промени във вкусовите усещания, стягане в гръдния кош, кожни обриви и зачервяване на кожата, хипотензия и тахикардия (не изискващи лечение), дизурия и остри фебрилни неутрофилни дерматози; обратимо слабо повишаване на плазмените нива на уреята, креатинина, алкалната фосфатаза и лактатдехидрогеназата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ленограстим, тежка чернодробна или БН, миелоидни неоплазии.

LIFEFILGRASTIM – INN (АТС код: L03AA14)

● **Lonquex®** (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 6 mg/0,6 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представлява ковалентен конюгат на филгастим с една молекула метокси-ПЕГ. Филгастим е негликозилиран рекомбинантен метионилиран човешки G-CSF. Липефилгастим е форма с удължен ефект на филгастим поради пониския си бързачен клирънс. Средният му терминален полуживот варира от 32 до 62 h.

Показания: За намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения у възрастни, лекувани с цитостатици във връзка с малигном (без ХМЛ и миелодиспластични синдроми).

Приложение: По 6 mg липефилгастим за всеки химиотерапевтичен цикъл, приблизително 24 h след цитотоксичната ХТ. Разтворът се инжектира *подкожно* в областта на корема, мишницата или бедрото.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

MOLGRAMOSTIM* – INN (АТС код: L03AA03): сухи флакони по 0.3 mg, плюс 1 ml разтворител. ▲ Молграмостим е цитокин. Той представлява човешки *рекомбинантен гранулоцито-макрофаген колония-стимулиращ фактор* (rhGM-CSF). Свързва се със специфични рецептори в миелоидните клетки и стимулира пролиферацията и диференциацията на прогениторните клетки от всички хемопоеични линии. Повишава броя на левкоцитите в периферната кръв. Удвоява скоростта за произвеждане на неутрофили. Удължава биологичния полуживот на неутрофилите от 8 на 48 h.

Показания: Пациенти след автоложна или сингенна костно-мозъчна трансплантация за ускоряване възстановяването на миелопоезата; болни с костно-мозъчна недостатъчност (апластична анемия) за намаляване риска за развитие на инфекции поради левкопенията; болни с тежка левкопения, свързана с инфекциозни процеси, вкл. СПИН; за ускоряване възстановяването на миелопоезата при онкоболни, подложени на миелосупресивна противотуморна терапия.

Приложение: При костно-мозъчна трансплантация молграмостимът се прилага по 10 mcg/kg/24 h венозно капково в продължение на 30 дни (или до достигане на абсолютен брой на неутрофилите над 1000/mm³). Продължителността на инфузиите е 4–6 h. При миелодиспластичен синдром (апластична анемия) препаратът се инжектира *подкожно* в ДД 3 mcg/kg. В този случай ДД трябва да се коригира така, че броят на левкоцитите да се поддържа под 10 000/mm³. При левкопения, свързана с инфекциозни процеси, вкл. СПИН, ДД е 15 mcg/kg *подкожно*. При миелосупресивна цитостатична терапия молграмостим се инжектира *подкожно* в ДД от 5 до 10 mcg/kg в продължение на 7–10 дни, като се започва 24 h след последното въвеждане на цитостатика.

Нежелани реакции: Понижаване нивата на серумните албумини, фебрилитет, разтрисане, лесна уморемост, *мускулно-скелетни болки*, обриви в мястото на *подкожното* инжектиране, много рядко – изпотяване, периферни отоци, гадене, повръщане, диспнея, бронхоспазм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към molgramostim, миелоидни неоплазии.

PEGFILGRASTIM – INN (АТС код: L03AA13)

● **Neulasta®** (Амджен България ЕООД – Amgen Oncoogy) – инжекционен разтвор 0,6 mg/0,6 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). ● **Ristempa®** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 0,6 mg/0,6 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Пегилираният филгастим е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения и при болни, лекувани с цитотоксична ХТ поради малигноми с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром. За всеки нов химиотерапевтичен цикъл се препоръчва по една доза от 0,6 mg, приложена *подкожно* около 24 h след цитотоксичната терапия. Не се препоръчва приложението на препарата на лица под 18 г. поради недостатъчно клинични данни за неговата безопасност и ефикасност. Не е необходимо да се променя дозата при пациенти с УБФ.

L03AB Интерферони (IFNs)

INTERFERON ALFA NATURAL – INN (АТС код: L03AB01)

● **Multiferon®** (Swedish Orphan Biovitrum International AB) – инжекционен разтвор 3 MIU/0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 6 бр.). Съдържа *човешки левкоцитен интерферон алфа* (HuIFN-alpha-Le).

Показания: Допълнителна терапия на високо-рискови болни с кожен меланом, стадий IIb-III, след два начални курса на дакарбазин (DTIC).

Приложение: 3 MIU Мултиферон *подкожно*/3 пъти седмично в продължение на 6 мес. След два първоначални курса DTIC 850 mg/m² i.v. DTIC се прилага 1 път на 3 седмици, а също и 21 дни преди началото на терапията с Мултиферон.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на продукта, тежко ССЗ, тежко бъбречно или чернодробно увреждане (вкл. поради метастази), хроничен хепатит, автоимунен хепатит, неконтролирано с конвенционална терапия, заболяване на тиреоидеята, епилепсия.

INTERFERON ALFA-2a – INN (АТС код: L03AB04)

● **Roferon-A®** (Рош България ЕООД) – инжекционен разтвор 3 MIU/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1, 5, 6, 12 и 30 бр.). ▼ След мускулно инжектиране t_{max} е 3,8 h, а след *подкожно* приложение 7,3 h. Бионаличността на препарата след s.c. или i.m. приложение е около 80%, а $t_{1/2}$ е 5,1 h. ▲ Roferon-A представлява рекомбинантен интерферон (rIFN). Притежава антивирусен, имуностимулиращ, антипролиферативен, противотуморен и други ефекти. Механизмът на действие на противотуморния му ефект е неизяснен, но в клинични условия ефективността на продукта е потвърдена

при косматоклетъчна левкоза, кожни-Т-клетъчни лимфоми, хронична миелолевкоза и сарком на Капоши при болни от СПИН. Противовирусната активност на Roferon A е установена също при пациенти с хроничен активен хепатит.

Показания: Левкемична ретикулоендотелиоза, косматоклетъчна левкоза, сарком на Капоши при болни от СПИН, хронична миелогенна левкемия, кожни Т-клетъчни лимфоми, фоликуларен неходжкинови лимфоми с ниска степен на малигненост, напреднал БКК, *condylomata acuminata*, генерализирана форма на миеломна болест, малигнен меланом II стадий по AJCC (дебелина на тумора на Breslow > 1.5 mm, без засягане на лимфен възел или кожно разпространение); хроничен хепатит В и С.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение: ЕД до 18 MIU могат да се инжектират подкожно, но > 18 MIU – само мускулно. МДД IFN alfa-2a за възрастни е 36 MIU i. m. (1) При *хроничен активен хепатит В* той се прилага подкожно или мускулно по 4,5 MIU/3 пъти седмично в продължение на 6 мес. Ако след едномесечна терапия, не настъпи понижаване на HB-антигена, дозата трябва да се повиши. При отсъствие на подобрение след 3 до 4-месечно лечение приложението на препарата се прекратява. (2) При *хроничен активен хепатит С* лечението с Roferon-A започва с доза 6 MIU/3 пъти седмично и продължава от 3 до 9 мес. При нормализиране на плазмените нива на АЛАТ лечението продължава още 3 мес. с доза 3 MIU/3 пъти седмично. В случай, че не настъпи нормализиране на плазмените нива на АЛАТ приложението на препарата се прекратява. При (3) *Косматоклетъчна левкоза* IFN alfa-2a се инжектира мускулно или подкожно в ДД 3 MIU в продължение на 16 до 24 седмици. Подкожното инжектиране се препоръчва главно при пациенти с тромбоцитопения (тромбоцити <50 000 mm³). ПД е 3 MIU/3 пъти седмично. Лечението с IFN alfa-2a е най-малко 6 мес. (4) При *кожен Т-клетъчен лимфом* при деца над 18 г. и възрастни лечението започва с 3 MIU/24 h и в продължение на 12 седмици ДД постепенно се увеличава на 18 млн. IU. МДД в случая е 18 MIU. При наличие на клинично установена ефективност то може да продължи до 40 мес. (5) При *сарком на Капоши* при болни от СПИН IFN alfa-2a се прилага мускулно в ДД 36 MIU в продължение на 8 до 12 седмици. След това се преминава на ПД от 36 MIU/3 пъти седмично. (6) При *напреднал БКК* препаратът се прилага самостоятелно или в комбинация с Vinblastine. При добра поносимост IFN alfa-2a се прилага подкожно 3 MIU три пъти седмично през първата седмица, 9 MIU три пъти седмично през втората седмица и 18 MIU три пъти седмично след това. Успоредно с IFN alfa-2a трябва да се прилага винбластин венозно в доза 0.1 mg/kg т.м. един път на три седмици. Ако доза на IFN alfa-2a от 18 MIU не се понася добре, тя може да се намали на 9 MIU три пъти седмично. Терапията трябва да продължи от 3 до 12 мес. или до прогресиране на заболяването. При установяване на пълен отговор, лечението продължава още 3 мес. (7) При *хронична миелолевкоза* лечението продължава от 8 до 12 седмици. То започва с 3 MIU/24 h, като постепенно ДД се увеличава на 9 млн. IU. При наличие на клиничен ефект терапията продължава до получаване на хематологична ремисия, но лечението не трябва да е по-дълго от 18 мес. При *мултиплен миелом* лечението започва с 3 млн. IU/3 пъти седмично. В зависимост от индивидуалната поносимост дозата може да се повиши до 18 MIU/3 пъти седмично. (8) При *меланом* IFN alfa-2a се инжектира подкожно или мускулно в доза 18 MIU/3 пъти седмично в продължение на 2 г. (9) При *condylomata acuminata* Roferon-A се инжектира подкожно в доза от 1 до 3 MIU/3 пъти седмично. Лечението продължава от 30 до 60 дни.

Нежелани реакции: Грипоподобните симптоми (повишена т.т., главоболие, отпадналост, изпотяване, миалгия), които са дозозависими и обратими. При продължително третиране са установени антитела, неутрализиращи интерферон алфа. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; болни с тежки увреждания на сърцето, белия дроб, бъбреците, черния дроб, щитовидната жлеза; смущения в кръвосъсирването; епилепсия.

INTERFERON ALFA-2b – INN (ATC код: L03AB05)

● **Intron A®** (Schering-Plough Central East AG) – разтвор за инжектиране по 15 млн. IU/ml в предварително напълнени многодозови спринцовки (Multi dose Pen) с обем 1,2 ml (оп. 1 бр.). ● **Realdiron®** (Sicor Biotech UAB) – прах по 3, 5, 9 и 18 MIU във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Подобно на другите интерферони Interferon alfa-2b осъществява своето действие чрез свързване със специфични рецептори, локализирани върху клетъчната повърхност. В резултат интерфероните иницират комплекс от последователни вътреклетъчни процеси, вкл. индукция на определени ензими. Интерфероните потискат вирусната репликация в инфектирани с вируси клетки, инхибират клетъчната пролиферация, повишават фагоцитарната активност на макрофагите, увеличават специфичната цитотоксичност на лимфоцитите към таргетните клетки. Interferon alfa-2b има противовирусен, имуномодулиращ, антипролиферативен, противотуморен и други ефекти.

Показания: Хронична миелогенна левкемия, косматоклетъчна левкемия, мултиплен миелом, фоликуларен лимфом, карциноиден тумор, сарком на Капоши при болни от СПИН, малигнен меланом; хроничен хепатит В и С.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение: (1) На възрастни с *хроничен хепатит В* препоръчаната дозировка на IFN alfa-2b е от 5 до 10 MIU, инжектирани *подкожно*, през интервал от 48 h (3 пъти седмично). Лечението продължава от 4 до 6 мес. Ако след този срок не настъпи подобрение, терапията се прекратява. (2) Препоръчаната дозировка за лечение на *хроничен хепатит С* е 3 MIU, инжектирани *подкожно* три пъти седмично. Повечето болни, които се повлияват, показват подобрение в нивата на АЛАТ в рамките на 3 до 4 мес. При такива пациенти терапията трябва да продължи с 3 MIU/3 пъти седмично в продължение на 12 мес. (3) Препоръчаната дозировка за лечение на *косматоклетъчна левкемия* (HCL) е 2 млн. IU/m², инжектирани *подкожно* три пъти седмично както при спленектомирани, така и при неспленектомирани пациенти. Лечението продължава ≥ 6 мес. (4) При *хронична миелогенна левкемия* IFN alfa-2b се прилага *подкожно* всеки ден в доза от 4 до 5 MIU/m². При постигане на контрол върху броя на левкоцитите се прилага максимално поносимата ДД (която варира от 4 до 10 млн. IU/m²), за да се поддържа хематологична ремисия. (5) *Мултиплен миелом*. При пациенти във фаза на плато (повече от 50% намаляване на миеломния протеин) след начална индукционна химиотерапия IFN alfa-2b може да се приложи като монотерапия в доза 3 MIU/m² *подкожно* три пъти седмично. (6) *Фоликуларен миелом*. IFN alfa-2b може да се приложи *подкожно* три пъти седмично в доза 5 MIU. Лечението продължава 18 мес. (7) При *карциноиден*

тумор IFN alfa-2b най-често се назначава *подкожно* в доза 5 MIU три пъти седмично. При сарком на Капоши при болни от СПИН благоприятни резултати са наблюдавани при ДД 10 MIU *подкожно*. (8) При *малигнен миелом* IFN alfa-2b е прилаган *венозно* в ДД 20 MIU/m² в 5 дни от седмицата в продължение на 4 седмици. Изчислената ДД IFN alfa-2b се прибавя към 50 ml физиологичен разтвор и се инфузира *венозно* в продължение на 20 min. От втория месец на лечението се преминава на ПД от 10 MIU/m², инжектирани *подкожно три пъти седмично* в продължение на 48 седмици.

Приложение: На деца от 1 до 17 г. с *хроничен хепатит В* се препоръчва препаратът да се прилага в доза 3 млн. UI/m²/3 пъти седмично през първата седмица, последвана от удвояване на дозата на 6 млн. UI/m²/3 пъти седмично. Препаратът се инжектира *подкожно* в продължение на 16 до 24 седмици. Интерферон алфа-2b не се смесва в една спринцовка с други лекарства. Съхранява се на тъмно място при температура 2–8 °C. При съхранение в хладилник при температура 2–8 °C получените разтвори са годни за употреба в продължение на 24 h.

Взаимодействия: Интерфероните могат да повлияят окислителните метаболитни процеси. Затова при комедикация с ксантинови деривати (аминофилин, кофеин, теофилин) следва да се мониторира плазмените нива на ксантините. Повишено внимание е необходимо при едновременно приложение с опиоидни аналгетици, сънотворни и анксиолитици с интерферон алфа-2b.

Нежелани реакции: Най-често се наблюдават фебрилитет, главоболие, отпадналост, мускулни болки. По-рядко се описват диария, повръщане, артралгия, алопеция, сънливост, замаяност, депресия, суицидни опити, обърканост, ксеростомия, спиналгия; много рядко – абдоминални болки, сърбеж, болки в очите, халюцинации, сърдечни аритмии, кръвоизливи в ретината. При ДД над 10 млн. UI са наблюдавани левкопения и агранулоцитоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към intron A или неговите съставки (глицин, натриев фосфат, човешки албумин, метилпарабен, пропилпарабен), тежка бъбречна и/или ЧН, епилепсия, хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза, автоимунен хепатит, предшестващо заболяване на щитовидната жлеза.

INTERFERON BETA-1a – INN (ATC код: L03AB07)

● **Avonex** (Biogen France S.A.) – лиофилизат 30 mcg (= 6 млн. UI) с разтворител (оп. 1 бр.). ● **Rebif® 44** (Serono Europe Ltd) – разтвор за инжектиране 12 млн./UI/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 3 бр.). *Разрешени от EMA.*

▼ Продуктът има t_{1/2} 10 h и t_{max} 3–15 h.

Показания: Пациенти с МС, които са имали поне 2 пристъпа на нерологична дисфункция през последните 3 г., без доказателства за прогресиране между пристъпите.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се *мускулно* в доза 30 mcg (= 6 млн. UI) *един път седмично*. Препаратът се разтваря *ex tempore*. При температура от 2 до 8 °C той може да се съхранява в продължение на 6 h. Грипоподобните симптоми, които понякога може да се наблюдават в началото на терапията, се отстраняват с парацетамол. Той трябва да информира своевременно своя лекуващ лекар, ако изпитва депресивни симптоми или има суицидни намерения. Болните трябва да избягват продължителното излагане на слънце.

Взаимодействие: Avonex понижава клирънс на зидовудина и увеличава неговата токсичност.

Нежелани реакции: Тахикардия, синкоп, ХСН (рядко); главоболие, летаргия, депресия, емоционална лабилност, възбуда, суицидни идеи, сомнолентност, объркване; алопеция; хипокалиемия; гадене, повръщане, анорексия, диария, хронична загуба на т.м.; левкопения, тромбоцитопения, анемия (обикновено дозозависима, но не много тежка), преходно умерено повишаване на серумните нива на чернодробните ензими; мускулна слабост; увреждане на ретината; грипоподобни симптоми (фебрилитет, гадене, общо неразположение, миалгия). При *предозиране* се наблюдават депресия, грипоподобни симптоми, миелосупресия. Лечението е поддържащо. *Локалните НЛР*, предизвикани от Avonex®, се изразяват със зачервяване и болка в областта на инжектиране (до 80% от случаите). В експерименти с маймуни е установено дозозависима абортивна активност на препарата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към IFN-β, човешки албумин или други компоненти на Avonex, тежки депресии, суицидни намерения, неадекватно контролирана епилепсия.

INTERFERON BETA-1b (ATC код: L03AB08)

● **Betaferon** (Schering AG) – лиофилизат 0,3 mg (= 9,6 млн. UI) в стъклени флакони с вместимост 3 ml, плюс 2 ml разтворител (0,54% натриев хорид) в стъклени флакони (оп. по 15 бр.). Съхранява в хладилник при температура 2–8 °C.

▼ Interferon beta-1b представлява *негликонизирана форма на човешки интерферон бета*, при който в 17-та позиция е въведен серин. Плазменият полуживот е 5 h. Инжектирането на Betaferon през ден не води до повишаване на неговите плазмени концентрации и по време на лечението фармакокинетиката не се променя. Абсолютната бионаличност при *подкожно* приложение на препарата е около 50%. ▲ Интерферон бета-1b има антивирусен и имуномодулиращ ефект, но механизмите, по които той действа при мултипленната склероза не са добре изяснени. Имуномодулиращият ефект на препарата се медира чрез неговото взаимодействие със специфични клетъчни рецептори, разположени на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти. Част от тях са установени в серума и клетъчните фракции на кръв от болни с МС, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията и броя на рецепторите по отношение интерферон-гама (имунен интерферон). Той засилва също супресорната активност на мононуклеарните лимфоцити в периферната кръв. Интерферон бета-1b намалява действието на антителата срещу основните компоненти на миелина.

Показания: Пристъпно-ремисивна и вторично прогресираща МС. При *пристъпно-ремисивна форма* препаратът намалява честотата и тежестта на клиничните пристъпи при амбулаторни пациенти (пациенти, които могат да се движат

самостоятелно), ако те през последните две години са имали най-малко два пристъпа на неврологична дисфункция, последвани от пълно или частично възстановяване. При такива болни Betaferon намалява с около 30% честотата и тежестта на клиничните пристъпи, както и на броя на хоспитализациите, свързани с МС. Наблюдава се също удължаване на ремисиите. Няма клинични данни за ефекта на препарата по отношение продължителността на екзацербациите, симптоматиката между отделните обостряния, инвалидизацията и прогресирането на заболяването. При *вторично прогресираща форма* на МС Betaferon забавя развитието на заболяването и намалява значително честотата на клиничните пристъпи. Не всички пациенти се повлияват от лечението с Betaferon. При някои от тях дори е наблюдавано влошаване на пристъпите въпреки лечението. Засега няма клинични критерии, чрез които може да се предвиди липсата на терапевтичен ефект или влошаване при отделния пациент. Все още ефектът на Betaferon® не е проучен при пациенти с *първично прогресираща форма* на МС.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Разтворът за подкожно инжектиране се получава по асептичен начин като във флакона, съдържащ 0,3 mg Betaferon®, се добави 1,2 ml разтворител. Полученият по този начин разтвор съдържа 0,25 mg/1 ml (= 8 млн. UI/1 ml). Препоръчва се той незабавно да се инжектира, но проучванията показват, че инжекционният разтвор може да се съхранява в хладилник при температура 2–8 °C в продължение на 3 h. При възрастни пациенти (>18 г.) препоръчаната доза Betaferon с *пристъпно-ремисивна или вторично прогресираща форма* МС е 0,25 mg (= 8 млн. UI), които се съдържат в 1 ml от получения разтвор, инжектирана *подкожно през ден*. Местата за подкожно инжектиране са ръце, корем, бедра, ханш. Оптималната дозировка на Betaferon и продължителността на терапията не са изяснени. При *пристъпно-ремисивна форма* на МС ефикасността на препарата не е достатъчно доказана за повече от две години. При *вторично прогресираща форма* на МС е отчетена терапевтична ефикасност в условията на контролирано клинично проучване за период от 2 г., а за период от 3 г. данните са ограничени. Поради това е необходимо при всички пациенти да се прави цялостна клинична оценка на всеки 2 г. Лекуващият невролог трябва да преценява индивидуално при всеки отделен пациент необходимостта от продължително лечение. Засега няма данни за приложение на лекарствения продукт за период по-дълъг от три години. Не се препоръчва лечение с Betaferon на пациенти с *пристъпно-ремисивна форма* на МС, които са имали по-малко от 2 пристъпа през последните 2 г. Пациентите, на които предстои терапия с Betaferon, трябва да бъдат информирани, че като НЛР могат да се появят *депресии и суицидни намерения*, за които те трябва незабавно да съобщат на лекуващия лекар. В редки случаи тези симптоми могат да доведат до опит за самоубийство. Пациентите с такива странични прояви трябва да се проследяват отблизо и да се обсъди евентуалното спиране на лечението. Преди началото на лечението с Betaferon и по време на самото лечение на пациентите трябва да бъде изследвана редовно ПГК с диференциално броене на левкоцити и плазмените нива на чернодробните трансаминази.

Взаимодействия: Интерфероните намаляват активността на чернодробните CYP450 изоензими. Betaferon трябва да се комбинира внимателно с други лекарства с тесен терапевтичен индекс и метаболизиращи се при участие на CYP450, напр. антиепилептични лекарства. Може да се очаква, че хематотоксичните лекарства (хлорамфеникол и др.) ще засилят НЛР на Betaferon върху хемопоезата.

Нежелани реакции: В началото на лечението с Betaferon НЛР са чести, но те постепенно отзвучават. Най-чести са грипоподобните НЛР (фебрилитет, разтрисане, главоболие, мигалгия, артралгия, общо неразположение, изпотяване). Чести са също и локалните реакции в мястото на инжектиране – зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза, лимфаденопатия. Ако се появи някакво нарушение на целостта на кожата, което може да бъде свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, пациентът трябва да се консултира с лекар преди да продължи терапията с Betaferon. Други по-редки НЛР: тахикардия, сърцебиене, кардиомиопатия; повишаване на артериалното налягане; кашлица, бронхоспазм, задух; анафилактични реакции; болки в корема, диария/запек, гадене, повръщане; повишаване серумните нива на трансаминазите и триглицеридите; хепатит; панкреатит; потене, кожни обриви, сърбеж, алопеция; миастения, мигалгия; микционни смущения; дисменорея, метрорагия, нарушения в менструационния цикъл, импотенция; болки в гърба, гръдният кош и крайниците; анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкопения, лимфодулопатия; нарушения на щитовидната функция. При някои пациенти, употребата на Betaferon може да доведе до НЛР от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, депресия със или без суицидни намерения, безсъние, напрегнатост, конвулсии, обърканост, деперсонализация), които да се отразят на *способността за работа с машини и шофиране*. В редки случаи при лечение с Betaferon се наблюдава панкреатит, който обикновено се съпровожда от хипертриглицеридемия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, пациенти под 18 г., свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или манитол; болни с анамnestични данни за тежка депресия и/или суицидни опити; пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване; болни с недобре контролирана епилепсия.

PEGINTERFERON ALFA-2a – INN (ATC код: L03AB11)

● **Pegasys®** (F.Hoffmann-La Roche Inc) – разтвори по 135 mcg/0,5 ml и 180 mcg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 4 бр.). ▲ Пегасис е рекомбинантен *пегилиран интерферон* (пегинтерферон) алфа-2a, получен посредством конюгиране на PEG-фракцията и IFN alfa-2a. Основните ефекти на Пегасис са *противовирусен и антипролиферативен*. Тези ефекти са подобни на ефектите на естествените (непегилирани) интерферони. По-голямата м.м. и специфичната структура на Пегасис детерминират коренно различните му *фармакокинетични особености*. Титърът на HCV RNA се понижава 2 пъти при болни с хепатит С, които отговарят на лечение със 180 mcg Пегасис. Първата фаза на понижаване възниква 24 до 36 h след първата доза Pegasys. Втората фаза се проявява през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които постигат траен отговор. При пациенти, лекувани с комбинацията ribavirin и Пегасис, респ. IFN alfa-2a, рибавирин няма значителен ефект върху началната вирусна динамика в първите 4 до 6 седмици.

Показания: Хроничен хепатит С.

Приложение: Препоръчаната доза е 180 mcg 1 път седмично. Препаратът се инжектира подкожно в областта на корема или бедрото в комбинация с перорален рибавирин или като монотерапия. ДД рибавирин в комбинация с Пегасис е съответно 1 g при т.м. < 75 kg и 1,2 g при т.м. ≥75 kg. Продължителността на комбинираното лечение с рибавирин при хроничен хепатит С зависи от вирусния генотип. При пациенти с генотип 1 тя е 48 седмици. Пациенти с генотип, различен от 1, могат да бъдат лекувани до 24 седмици. Продължителността на монотерапията с Пегасис е 2 г. При проява на НЛР най-често е нужно дозировката на Пегасис да се намали на 135 mcg s.c. 1 път седмично. Дозата на Пегасис трябва да се намали при брой на неутрофилите под 0,75.10⁹/l. При пациенти с абсолютен брой на неутрофилите под 0,5.10⁹/l лечението трябва временно да се преустанови до повишаване на броя им до 1.10⁹/l. В този случай лечението с Пегасис се подновява с начална доза 90 mcg, като броят на неутрофилите се мониторира. Терапията с рибавирин трябва да се спре при всеки от следните случаи: а) ако пациентът без значително ССЗ получи трайно понижение на хемоглобина до < 85 g/l; б) ако пациентът със стабилно ССЗ поддържа стойности на Hb < 120 g/l въпреки 4-седмично лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 mg дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 mg на ден. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Пегасис. При болни с бъбречно заболяване в терминален стадий началната доза Пегасис трябва да бъде 135 mcg. Доказано е, че при пациенти с компенсирена чернодробна цироза (Child–Pugh A) Пегасис е безопасен.

Нежелани реакции: Умора, фебрилитет, схващане, локални реакции в мястото на инжектиране, астения, гадене, диария, коремна болка; анорексия, загуба на т.м.; артралгия, миалгия; главоболие, нарушения на съня, раздразнителност, депресия, вертиго, намалена концентрация на вниманието, тревожност; диспнея, кашлица; алоpecia, сърбеж, дерматит, ксеродермия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите или някое от помощните вещества; аутоимунен хепатит; тежко чернодробно увреждане или декомпенсирана чернодробна цироза; ССЗ; деца до 3 г., поради помощната съставка бензилов алкохол; тежки психически нарушения; бременност, лактация.

PEGINTERFERON ALFA-2b – INN (ATC код: L03AB10)

●Pegintron® (Schering-Plough Europe) – лиофилизат по 50, 80, 100, 120 и 150 mcg във флакони, плюс разтворител 0,5 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ●Pegintron® (Schering-Plough Europe, Belgium) – лиофилизат по 50, 80, 100, 120 и 150 mcg във флакони, плюс разтворител 0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). ▼ В препарата Pegintron рекомбинантният интерферон алфа-2b е ковалентно конюгиран с монометокси ПЕГ. По този начин се забавя неговата уринна екскреция и се удължава биологичния му полуживот. ▲ Активността на интерфероните се дължи на тяхното свързване със специфични рецептори, локализиращи се върху клетъчните мембрани. След свързване с техните рецептори интерфероните отключват сложна каскада от вътреклетъчни биохимични процеси, които включват индукция на определени ензими и предизвикват инхибиране на вирусна репликация, супресия на клетъчната пролиферация, засилване на фагоцитната активност на макрофагите и нарастване на лимфоцитната цитотоксичност спрямо таргетни клетки.

Показания: За лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които имат повишени трансаминази без ЧН и които са положителни за серумна HCV-RNA или анти-HCV. Най-ефективният метод за употреба на Pegintron при посочената индикация е в комбинация с рибавирин. Монотерапията с Pegintron се прилага при непоносимост към рибавирин или противопоказания за приложението му.

Приложение: Разтворите на Pegintron се приготвят *ex tempore*, но те запазват годност в продължение на 24 h, съхранявани в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Препаратът се инжектира по определени схеми подкожно 1 път седмично. (1) При комбинирана терапия Pegintron се инжектира s.c. в доза 1,5 mcg/kg/7 дни в комбинация Ribavirin (табл. L6).

Таблица L6. Дозироване на Pegintron и Ribavirin на пациенти с хроничен хепатит С

Телесна маса	Pegintron (s.c.)		Ribavirin (p.o.)	
	Концентрация на разтвора	Седмично приложение	Обща ДД	Брой капсули
<40 kg	50 mcg/kg	0,5 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
40 до 50 kg	80 mcg/kg	0,4 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
51 до 64 kg	80 mcg/kg	0,5 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
65 до 75 kg	100 mcg/kg	0,5 ml	1000 mg	5 (2 сутрин и 3 вечер)
76 до 85 kg	120 mcg/kg	0,5 ml	1000 mg	5 (2 сутрин и 3 вечер)
>85 kg	150 mcg/kg	0,5 ml	1200 mg	6 (по 3 сутрин и вечер)

Продължителност на комбинираната терапия. При пациенти, инфектирани с хепатитен вирус С с генотип 1, които не са получили вирусологичен отговор до 12 седмици, вероятността от такъв отговор е малка. При генотип 1, ако пациентът покаже вирусологичен отговор през 12-ата седмица от началото на терапията, тя трябва да продължи още 9 мес. (или общо 48 седмици). При генотип 2 и 3 се препоръчва терапията да продължи 24 седмици. Приема се, че пациенти, които са инфектирани с генотип 4, се подават по-трудно на лечение; при тях е подходящо лечението да продължи както при генотип 1. (2) При монотерапия Pegintron се инжектира подкожно в доза от 0,5 или 1 mcg/kg/7 дни (табл. L7).

Таблица L7. Дозироване на Pegintron на пациенти с хроничен хепатит С

Телесна маса	PEGINTRON	0,5 mcg/kg	PEGINTRON:	1 mcg/kg

	Концентрация на разтвора	Седмично приложение	Концентрация на разтвора	Седмично приложение
30–35 kg	50 mcg/05 ml	0,15 ml	50 mcg/05 ml	0,3 ml
36–45 kg	50 mcg/05 ml	0,2 ml	50 mcg/05 ml	0,4 ml
46–56 kg	50 mcg/05 ml	0,25 ml	50 mcg/05 ml	0,5 ml
57–72 kg	50 mcg/05 ml	0,3 ml	80 mcg/05 ml	0,4 ml
73–88 kg	50 mcg/05 ml	0,4 ml	80 mcg/05 ml	0,5 ml
89–106 kg	50 mcg/05 ml	0,5 ml	100 mcg/05 ml	0,5 ml
>106 kg	50 mcg/05 ml	0,4 ml	120 mcg/05 ml	0,5 ml

Продължителност на монотерапията с Pegintron. При пациенти, показали наличие на вирусологичен отговор през 12-ата седмица, терапията трябва да продължи поне още 3 мес. (т.е. нейната обща продължителност е 6 мес.). Решението за продължаване на монотерапията до 1 г., трябва да се основава на прогностични фактори (генотип, възраст >40 г., мъжки пол, мостова фиброза). **(3) Модифициране на дозата.** Ако по време на монотерапията с Pegintron или при комбинираната терапия с Ribavirin се появят сериозни НЛР или отклонения от клинично-лабораторните показатели, е необходимо, да се променят дозите на всяко от двете лекарства, докато НЛР отзвучат. Намаляването на дозировката на Pegintron може да се осъществи чрез намаляване на предписаната доза с 50% или посредством използване на два пъти по-ниска концентрационна форма.

Нежелани реакции: Левкоцитопения, тромбоцитопения, хематурия, повишена склонност към инфекции (фебрилитет, треска, фарингит, кашлица, микционни смущения), замъглен визус, депресия, нарушения в съня, намалена концентрация на вниманието и мисловни затруднения, палпитации, болки в гърдите, повишена раздразнителност, обратима алоpecia, диария, суха кожа, миалгия, безапетитие, лесна уморяемост, кожни обриви, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Pegintron или друг вид интерферони, бременност, кърмене, анамнеза за тежко сърдечно заболяване, ХБН с КК под 60 ml/min, аутоимунен хепатит или анамнеза за аутоимунно заболяване, тежка чернодробна дисфункция или декомпенсирана чернодробна цироза, заболяване на щитовидната жлеза (ако не може да бъде контролирана медикаментозно), епилепсия и/или нарушена функция на ЦНС.

PEGINTERFERON beta-1a – INN (ATC код: L03AB13)

●**Plegridy®** (Biogen Indec Ltd) – инжекционни разтвори по 63 mcg/0.5 ml, 94 mcg/0.5 ml и 125 mcg/0.5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан за субкутанна терапия на пристъпно ремитентна МС у възрастни. Инжектира се подкожно през интервали от 2 седмици в областта на корема, ръката или бедрото. Започва се с 63 mcg. След 2 седмици се преминава на 94 mcg и след още 2 седмици се преминава на ПД 125 63 mcg/2 седмици. Може да предизвика грипозни симптоми, алергични НЛР, конгестивна СН, гърчове.

L03AC Интерлевкини (ILs)

OPRELVEKIN® – INN (ATC код: L03AC02) – лиофилизирана субстанция 5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, като не трябва да замръзва. ▲ Представява **rhIL-11**. Принадлежи към модификаторите на биологичния отговор. *Стимулира тромбоцитопоезата и мегакариоцитопоезата.* Има $t_{1/2}$ около 7 h след подкожна апликация.

Показания: IL-11 повлиява благоприятно тежка тромбоцитопения (тромбоцити < 20 000 μ l) у пациенти, подложени на химиотерапия във връзка с немиелоидни малигнени неоплазми.

Рискова категория за бременността: C.

Приложение: Разтворът за инжектиране се приготвя *ex tempore*, като 5 mg субстанция се разтвора с 1 ml стерилна апиrogenна вода. Той трябва да се инжектира до 3-ия час от приготвянето му. **(1)** На възрастни се инжектира *подкожно* в ДД 50 mcg/kg в продължение на 10 до 21 дни (докато броят на тромбоцитите нарастне на $\geq$ 50 000 μ l). **(2)** ДД доза oprelvekin за деца варира от 75 до 100 mcg/kg s.c. при същите условия (продължителност на терапията от 10 до 21 дни, респ. докато броят на тромбоцитите достигне $\geq$ 50 000 μ l).

Нежелани реакции: Тахикардия (при 19 до 30% от пациентите), палпитации (14 до 24%), предсърдни аритмии (12%), периферни отоци (60 до 75%); главоболие (41%), замаяност (38%), безсъние (33%), умора, фебрилитет; кожни обриви (25%); анемия в 100% от случаите (проявява се 3 дни след започване на терапията и отзвучава 2 седмици след спиране на лечението); намаляване на т.м. (при 5% от лекуваните). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към oprelvekin или някой от компонентите му.

L03AX Други имуностимуланти

AMBINOR® – перорален разтвор 10 ml в ампули (оп. 20 бр.). Съдържа аргинин, магнезий и пиридоксин. ХД, подобряваща физическата активност и концентрацията на вниманието. ДД: По 10 ml за възрастни.

APITONIN® (Балканфарма – Разград) – капсули, съдържащи 60 mg лиофилизирано пчелно млечице (оп. 20 бр.). ХД, съдържаща протеини, аминокиселини, въглехидрати, мазнини и поливитаминови (А, В, С, D, Е, К). Повишава физическия и психическия тонус и основната обмяна. Засилва апетита. На възрастни и подрастващи се препоръчва по 1 капсула преди хранене 3 пъти на ден, а на деца от 7 до 12 г. – по 1 капсула на ден. Може да предизвика зачервяване и сърбеж, кожни обриви, СЧ разстройства.

BCG IMMUNOTHERAPEUTICUM (АТС код: L03AX03)

● **Calgevax®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – лиофилизат в ампули, съдържащи 11.25 mg живи *Mycobacterium bovis* (оп. 10 бр.). ● **ImmuCyst®** (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизат в стъклен флакон, съдържащ 81 mg живи BCG бактерии (произведени от субщам Connaught на *Bacillus Calmette-Guerin*) (BCG) плюс разтворител за приготвяне на инстилационна суспензия в стъклен флакон (оп. по 3 бр.). ▲ Продуктите съдържат най-малко 2.10^8 живи BCG бактерии щам RIVM. Стимулират имунитета.

Показания: Аджвантна имунотерапия при повърхностен карцином на пикочния мехур след ТУР.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Препаратът се инстилира интравезикално един път седмично в доза 1 флакон Calgevax, разтворен в 50 ml разтворител. Инстилациите започват две седмици след ТУР на тумора и продължават с тази дозировка най-малко 6 седмици. Поддържащата терапия се провежда един път месечно в продължение на 12 мес. в същата дозировка. При всяка инстилация инстилираната в пикочния мехур BCG ваксина трябва да престои 2 h. При установяване на позитивна РРД-реакция преди започване на терапията с Calgevax трябва да се изключи активен туберкулозен процес. При предходни везикални инстилации с Mitomycin трябва да се изчака период от най-малко 8 седмици преди да започне терапията с Calgevax.

Взаимодействия: Ефектът на препарата може да бъде намален при комедикация с имunosупресори.

Нежелани реакции: Повишаване на т.т., цистит, грипоподобни прояви, неразположение, грануломатозен простатит, орхит, епидидимит, уретрални обструкции, дизурични смущения, инконтиненция, хематурия, хепатит, пневмонит, BCG сепсис, кожен обрив, артралгии, артрит. **Противопоказания:** Анамнестични данни за активна туберкулоза, HIV-позитивни серологични изследвания. Продуктът не се прилага най-малко 24 h след провеждане на ТУР, везикална биопсия или травмираща катетеризация. Да се избягва комедикация с ГКС, имunosупресивни антинеопластични лекарства или салицилати. BCG не се инжектира подкожно, интрамускулно или интравенозно. В продължение най-малко на 7 дни след везикални инстилации с препарата трябва да се избягват полови контакти.

CEFATOX® (АТС код: A03AX00) (Cefak KG) – ефервесцентни таблетки (оп. по 10, 20 и 40 бр.), съдържащи 350 mg сух пресован сок от *Echinacea purpurea*. ▲ Cefatox действа имуностимулиращо, изразяващо се в повишаване броя на левкоцитите и стимулиране на фагоцитозата.

Показания: Помощно средство за профилактика и лечение на рецидивиращи инфекции на ГДП.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. Cefatox се предписва в ДД 1 до 2 таблетки, разтворени във вода, а на деца от 4 до 12 г. – по 1 таблетка дневно.

Рискова категория за кърмене: L3.

Нежелани реакции: Рядко – екзантем, сърбеж, рядко лицев едем, диспнея, замаяване, хипотония.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, автоимунопатии, HIV-инфекции, прогресиращи системни заболявания (туберкулоза, левкози, колагенози, MC), автоимунопатии, фенилкетонурия.

DEODAN® (DeoDan) – прахообразен лиофилизат 3 g в сашета (оп. 5 бр.). Представява БАД, създадена на основата на изолирания от *българското кисело мляко* щам *Lactobacillus bulgaricus* lb51® (вж. Normoflor – гл. A16AX). Освен това този биопроduct съдържа есенциални аминокиселини, нуклеотиди, нуклеозиди, органични полифосфати, мурамил-пентапептиди и други компоненти, изолирани от клетките на същия щам. Деодан *стимулира регенеративните процеси* особено в стромалните клетки на костния мозък и вероятно действа като *неспецифичен имуномодулатор*. Той повлиява благоприятно *увреждания от химио- и лъчетерапия* при болни с малигноми. Допринася за по-бързото *възстановяване на организма след прекратени инфекции* (бактериални и/или вирусни). На *възрастни* се прилага в доза от 3 до 6 g в 50 до 100 ml вода два до три пъти на ден 30 min преди хранене. Приема се от 10 дни до няколко мес. Дозата за *деца* е 3 g два пъти на ден. при състояния на БН, ЧН или СН не е необходимо промяна на ДД.

DOPPELHERZ ENERGI-TONICUM N® (Queisser Pharma GmbH & Co) – разтвор във флакони по 250 ml, 500 ml, 750 ml и 1000 ml (оп. по 1 бр.). В 100 ml се съдържат: витамин B₁ 5 mg, витамин B₂ 5 mg, калциев пантотенат 16 mg, никотинамид 25 mg, витамин B₆ 5 mg, витамин B₁₂ 3,5 mg, фолиева киселина 0,3 mg, меден сулфат 0,1 mg, манганов сулфат 0,1 mg, морска сол 0,5 mg, глицерол-1(2)-дихидрогенфосфатна смес на двунатриева сол 271 mg, трижелезен амониев цитрат (съдържащ 16,5–18,5% желязо) 200 mg, холинов цитрат 222 mg, мед 1,2 g, инвертна захар 7,36 g, тинктура от имел 0,12 ml, тинктура от жълт кантарион 0,2 ml, тинктура от столетник 0,2 ml, тинктура от плодове на хмел 0,16 ml, тинктура от корени на валериана 0,16 ml, тинктура от глог 0,6 ml, тинктура от корени на ангелика, тинктура от портокалови кори, ароматна тинктура 0,16 ml, масло от розмарин 0,02 ml, масло от градински чай 0,02 ml и масло от маточина 0,04 ml.

▲ Действа *общотонизиращо* върху нервната и CCC.

Приложение: Назначава се орално по 20 ml 3–4 пъти дневно преди хранене и вечер преди лягане.

Нежелани реакции: Фотосенсибилизиращ ефект. **Противопоказания:** Болни с нарушено усвояване на желязо. Препаратът съдържа 15 об.% етанол, поради което не трябва да се предписва при пациенти с чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм; бременност, малки деца.

DR. THEISS ECHINACEA FORTE® (АТС кодове: L03AW05 и L07AX00) (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – орални капки по 50 и 100 ml в стъклени бутилки с апликатор – капкомер (оп. по 1 бр.). ▲ В 100 ml има 75,6 ml пресен сок от стръковете на *Echinacea purpurea*. *Стимулира освобождаването на IL-1, IL-6, TNF-β, макрофаги, гранулоцити и лимфоцити, засилва*

фагоцитозата. Повишава имунната защита на организма при бактериални и вирусни инфекции. Това се свързва със съдържанието на изобутиламиди, полиени, аскорбинова киселина, полизахариди, танини.

Показания: *Помощно средство* при рецидивиращи респираторни инфекции.

Приложение: Dr. Teiss Echinacea forte за възрастни и деца > 12 г. се предписва орално в доза 55 к (= 2,75 ml) 3–4 пъти дневно в продължение на 10 дни. След отваряне на флакона трайността на продукта е 4 седмици.

Нежелани реакции: Световъртеж, хипотензия, диспнея, ангиоедем. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, туберкулоза, СПИН, левкемия, МС, колагенози и други автоимунни заболявания. Да се избягва приемането на препарата по време на бременност, лактация и при често повтарящи се инфекции на респираторните пътища с фебрилитет, поддържан повече от 3 дни, а също – при диспнея и гнойна експекторация, хронични вирусни инфекции, деца под 12 мес.

ECHINACEA (Swanson) – капсули 400 mg (оп. 100 бр.), съдържащи по 400 mg *Herba Echinaceae purpurea*. ХД – фитоимуностимулант. На възрастни се препоръчва в доза 1 капсула 3 пъти на ден в периодични курсове до 8 седмици.

ECHINACEA Walmark® (Walmark) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат 132 mg сух екстракт от надземната част на *Echinacea purpurea* и 25 mg сух екстракт от *Eleutherococcus senticosus* (сибирски жен-жен). Подпомага имунната система и действа общотонизиращо. На възрастни се препоръчва по 1 таблетка след хранене 2–3 пъти на ден.

ECHINACIN MADAUS® (Madaus AG) – *пастили* 88,5 mg (оп. по 20 и 40 бр.); *дермален унгвент* 15% в алуминиеви тубички по 25 и 50 g (оп. по 1 бр.). Пастилите съдържат 88,5 mg изсушен и пресован течен екстракт от свежи стръкове на *Echinaceae purpureae*, а унгвентът – 1,6 g/g. ▲ Echinacin е БАД. Той действа като *неспецифичен имуностимулант*. Той предизвиква активиране на моноцитите и макрофагите, засилва фагоцитозата и увеличава освобождаването на цитокини, което води до увеличаване на имунокомпетентните клетки. Заедно с това се инхибира и хиалуронидазата.

Показания: *Пастили* – помощно средство при често повтарящи се инфекции на ГДП; *унгвент* – в комплексната терапия на трудно заздравяващи повърхностни рани.

Приложение: ① На възрастни се предписва по 1 пастил 3 до 4 пъти на ден. ② За деца от 6 до 12 г. дозата е 1 пастил 2 до 3 пъти на ден, а от 2 до 5 г. – 1 пастил 1 или 2 пъти на ден. Пастилите могат да се смучат, дъвчат или да се гълтат сцели с малко течност. ③ Дермалният унгвент се прилага 2–3 пъти на ден в следните ЕД: възрастни и деца над 12 г. – лента от мехлема с дължина 2–3 cm; деца от 6 до 12 г. – лентата с дължина 1–1,5 cm и деца от 2 до 5 г. – лента с дължина 0,5–1 cm.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките (напр. парабени в унгвента) и при прогресиращи органични заболявания (СПИН, туберкулоза, левкоза, колагенози, МС и други автоимунни заболявания).

ESBERITOX N® (АТС код: L03AX00) (Schaper & Brummer GmbH & Co. KG) – разтвор по 10, 50 и 100 ml във флакони; таблетки 3.2 mg (оп. по 50, 60 и 100 бр.). Съдържа *растителни гликопротеини с полизахаридна структура*, извлечени от *Herba Thujae occidentalis*, *Radix Echinaceae purpureae* и *Radix Baptisiae tinctoriae*. ▲ *Укрепва имунната система* при респираторни вирусни инфекции.

Приложение: На възрастни Esberitox N се предписва по 3 таблетки/8 h. При възрастни и деца над 12 г. трябва да се приемат 3 пъти дневно по 50 к; деца от 4 до 6 г. – 3 пъти по 15 к дневно; от 7 до 11 г. – 3 пъти по 25 к дневно. Един курс продължава 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към растения от сем. Сенникови; прогресиращи системни заболявания (туберкулоза, левкози, колагенози, МС, СПИН).

GINSENG ROYAL JELLY® (China) – флакони 10 ml (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща сок от прясно кралско зеле и екстракт от Жен-шен. ▲ Препаратът има стимулиращ ефект върху обменните процеси в организма, в резултат на което се подпомага растежа, тонизира се нервната система, регулира се функцията на ендокриниума.

Показания: Безсъние, астения, анорексия, силна отпадналост.

Приложение: По 10 ml на ден преди хранене.

HERBION ECHINACEAE® (KRKA, d.d. Novo mesto) – филмирани таблетки 170 mg (оп. 30 бр.). ▲ Представява *фитопроduct*, съдържащ изсушен сок от стръковете на *Echinaceae purpureae*. Биологично активни вещества са полизахариди, биофлавоноиди, алкариди и производни на циклохоричната киселина. Herbion Echinaceae *активира макрофагите и гранулоцитите и засилва фагоцитозата*. Увеличава размножаването на имунокомпетентни клетки (лимфоцити). Повишава плазмените нива на проперидин (респ. гама-глобулин).

Рискова категория за кърмене: L3.

Показания: Начални признаци на грип и простудни заболявания.

Приложение: (1) Препоръчаната дозировка при деца от 4 до 6 г. е 1 таблетка 2 пъти на ден, а при деца от 7 до 12 г. – по 1 таблетка 2 или 3 пъти на ден. (2) На деца над 12 г. и на възрастни се предписва по 1 таблетка 3–4 пъти на ден. Таблетките трябва да се разтварят в устата или да се гълтат с течност. За получаване на удовлетворителен ефект лечението трябва да е най-малко 8 дни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към *Echinaceae purpureae*, други растения от сем. Многоцветни (лайка, арника, хризантема, невен) или някое от помощните вещества (малтитол, глицерол, повидон, глицерол), туберкулоза, левкоза, колагеноза, МС, СПИН.

GLATIRAMER ACETATE – INN (АТС код: L03AX13)

● **Brabio®** (Synthon BV) – инжекционен разтвор 20 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 7, 28, 30 и 90 бр.). ● **Соракхоне®** (Тева Фармасютисълс България ЕООД) – аминокиселинен инжекционен разтвор съответно 20 mg/1 ml (оп. по 7 и 28 бр.) и 40 mg/1 ml (оп. по 7 и 28 бр.) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 3, 12 и 36 бр.). Продуктите се съхраняват при температура от 2 до 8 °С. Не трябва да се замразяват. Приготвеният за инжектиране разтвор има годност 8 h. ▲ Glatiramer acetate съдържа L-глутамат, L-аланин, L-тирозин и L-лизин. Предполага се, че той действа чрез модифициране на имунните процеси, участващи в патогенезата на МС.

Показания: Соракхоне е показан за намаляване честотата на рецидивите при амбулаторни пациенти (които могат да се движат без чужда помощ) с *рецидивираща-ремитираща форма на МС*, при която през предшестващия двугодишен период са наблюдавани поне два пристъпа на неврологична дисфункция.

Приложение: Пациентите трябва да бъдат обучени в асептичното приготвяне и самоинжектиране на развтора, като всеки ден трябва да избират различни места (корем, мишница, хълбоци, бедра). На възрастни препоръчаната доза Соракхоне е 20 mg на ден. След първото инжектиране на продукта пациентът трябва да бъде наблюдаван от лекар поне 30 min. Продължителността на терапията се определя от лекуващия невролог.

Взаимодействия: Повишаване на честотата на локалните НЛР при комедикация с ГКС.

Нежелани реакции: Парене, еритем, по рядко – болка в областта на инжектиране; грипозен синдром, уртикария, сезонен ринит, главоболие, сърцебиене, тахикардия, хипертензия, екстрасистолия, гадене, запек или диария, анорексия, дисфагия, проктит, стоматит, кариеси, повръщане, езофагеални или ректални разязвявания, ентероколит, хепатомегалия, еозинофилия, спленомегалия, атаксия, обърканост, сомноленост, нистагъм, болки в ухото, тендинит, бронхит, цистит, дисменорея, импотентност, аборт, вагинално кръвотечение, хематурия, бърбечни колики. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Соракхоне или манитол (помощно вещество), първична или вторична прогресираща МС, пациенти под 18 г. (поради липса на клиничен опит), бременни, в периода на лактация, i.m. или i.v. приложение.

IMMUNOCOMPLEX + ECHINACEA® (Витаголд ООД) – капсули 430 mg (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща аскорбинова киселина; цинков оксид; екстракти от Ехинацея, Андрографис и гроздови семки. Подпомага нормалното функциониране на имунната система. Приема се по 1 до 3 капсули на ден след хранене. Не се препоръчва на бременни и деца под 12 г.

IMMUNOFAN* (АТС код: L03AX00) (Бионокс НПП) – инжекционен разтвор 50 mcg/1 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.); свещички 100 mcg (оп. 5 бр.); назален спрей, съдържащ 40 ЕД по 50 mcg с дозиращо устройство (оп. 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С. ▲ Имунофан е *синтетичен хексапептид* (аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин) с *имуностимулираща активност*. Притежава имунорегулиращ, детоксикационен и хепатопротективен ефект. Инактивира АФК. Действието на препарат започва в първите 2–3 h (бъра фаза) и продължава до 4 мес. (средна и късна фаза). По време на бързата фаза се проявява детоксикационния ефект на препарата, изразяващ се в засилване на антиоксидантните реакции посредством стимулиране на церулоплазмина, лактоферина и каталазата; нормализира се перексидното окисление на липидите, инхибира се разпада на мембранните клетъчни фосфолипиди и синтеза на арахидонова киселина. При хепатални токсични и инфекциозни увреждания се понижава трансаминазната активност. По време на средната фаза (респ. от 2–3-ия до 7–10-ия ден след апликация на препарата) се засилва фагоцитозата и унищожението на вируси и бактерии в организма. По време на късната или забавена фаза (от 7–10-ия ден до към 4-ия мес.) се проявява имунорегулиращия ефект на имунофан, като се възстановяват нормалните показатели на клетъчния и хуморалния имунитет. Продукцията на противовирусни и антибактериални антитела силно нараства, което дори е съизмеримо с това, предизвикано от някои ваксини. Важно предимство на имунофан е, че а разлика от ваксините той не влияя съществено върху продукцията на реактивни антитела от клас IgE и не засилва реакциите на свръхчувствителност от бърз (незабавен) тип. При вроден дефицит на IgA имунофан стимулира неговия биосинтез. Той потиска MDR на туморите и повишава тяхната чувствителност към цитостатици.

Показания: Като адювант при деца над 2 г. и възрастни при лечение и профилактика на имунодефицитни състояния (вкл. HIV инфекция, други хронични вирусни и бактериални инфекции, рак), холецистопанкреатит, септичен ендокардит, септична токсикоза, опортюнистични инфекции (цитомегаловирусна или херпесна инфекция, токсоплазмоза, пневмоцистоза, криптоспоридоза), интоксикации, хронични възпалителни заболявания (вкл. РА, псориазис, ХОББ) с различна етиология.

Приложение: (1) Мускулно или подкожно имунофан се инжектира в ДД 50 mcg 1 път на ден в продължение на 3 до 5 дни. (2) Ректално се прилага в ДД 100 mcg (1 свещичка) по различни схеми в курсова доза от 8 до 20 свещички. (3) При остри и хронични инфекционно-възпалителни заболявания (съпроводени от симптоми на интоксикация и имунен дефицит) или при опртюнистични инфекции имунофан се прилага *per nasi* в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни. (4) При хроничен вирусен хепатит или хронична бруцелоза той се прилага *per nasi* в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни, като за предотвратяване на рецидив терапевтичният курс се повтаря след 4 до 6 мес. (5) При HIV инфекция назално имунофан се прилага в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни, като след 2 до 4 седмици обикновено курсът се повтаря. (6) При пациенти с туморни метастази (III–IV стадий) с различна локализация имуфан се прилага *per nasi* в ДД 50 g във всяка ноздра в продължение на 8 до 10 дни. При наличие на изразени признаци на токсикоза курсът се повтаря.

Нежелани реакции: Рядко – алергични прояви. Продуктът е съвместим *in vivo* със стероидни и НСПВЛ. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, усложнена с rhesus конфликт, деца под 2 г.

IMMUNOMIX PLUS® (Aboca S.p.A.) – сироп за деца 210 g в бутилка (оп. 1 бр.); капсули за възрастни (оп. 50 бр.). *ImmunoMix Plus* е ХД с *имуностимулиращ ефект*. В 20 ml сироп се съдържат: мултифракционен лиофилизиран екстракт

от корен на *Echinacea pallida* – 120 mg, концентриран сок от плодове на черен бъз – 1620 mg и лиофилизирани слузни вещества от листа на слез – 363 mg. На деца от 2 до 12 г. се препоръчва в ДД 0.5 ml/kg т.м., а на деца над 12 г. – по 20 ml, в продължение на 20 дни. В 2 капсули *ImmunoMix Plus* има: мултифракционен лиофилизиран екстракт от корен на *Echinacea pallida* – 161.6 mg, лиофилизиран сок от плодове на черен бъз – 121.2 mg и концентрат от кора на ункария – 202 mg. На възрастни се препоръчва ДД 2 капсули в един прием сутрин в продължение на 20 дни. При остри инфекции ДД при възрастни и деца може да се удвои, като се раздели на две ЕД. В този случай продуктът се приема ≤ 10 дни.

IMUNOBOR® (Borola) – капсули. Представява ХД, съдържаща биофлавоноиди. Използва се като адюватна имуномодулираща терапия на рекурентни бактериални уроинфекции. Назначава се по 1–2 капсули в продължение на 6 мес.

IRS-19® (АТС код: L03AX00) (Solvay Pharma) (не е в наличност) – интраназален спрей 20 ml във флакони, съдържащ 60 ЕД, съдържащи антигенен хидролизат от *D. pneumoniae*, *S. aureus*, *Gafkya tetragena*, стрепто-, менинго- и гонококи, *K. pneumoniae*, *Moraxella*, *H. influenzae* (тип В). ▲ **IRS-19** е ваксина за интраназално приложение, действаща в областта на ГДП. Засега няма данни за нейната системна резорбция. **IRS-19** увеличава съдържанието на лизозим и стимулира фагоцитозата. Повишава активността на имуноглобулините от тип А. Полипептидната структура на препарата предотвратява чувствителни антитела в случаи на развитие на микробна алергия. Ефектът на препарата се проявява 1–2 min след неговото приложение и продължава 1,5–2 h.

Показания: Ринит, фарингит, ларингит, инфекциозно-алергична бронхиална астма, остър тонзилит, бронхит, отит, бактериални усложнения след грип или други вирусни инфекции.

Приложение: **IRS-19** се прилага *per nasi*. При впръскване на аерозола флаконът трябва да се държи вертикално. С профилактична цел **IRS-19** се назначава по 2 впръсквания във всяка ноздра в продължение на 2 седмици. С лечебна цел в зависимост от възрастта се назначават 2–5 впръсквания на ден във всяка ноздра до отзвучаване симптомите на инфекцията.

Нежелани реакции: Понякога (в първите дни) – ринорея, кихане.

KATRAPS™ (АТС код: L03AX00). Представява биопродукт, създаден на базата на BCG ваксината от проф. д-р Спартак Хаджиев (<http://www.spartakhadjiev.com/>). ▲ Според проведените научни изследвания BCG ваксината съдържа фактор, наречен условно "**HD96**" с мощен имуностимулиращ и противотуморен ефект. Този фактор възстановява способността на макроорганизма да разпознава туморните клетки като чужди за него, спира тяхното размножаване и блокира влиянието им върху нормалните тъкани.

Показания: Най-добри клинични резултати са наблюдавани при РМЖ, КРК; рак на белия дроб, матката, яйчиците, стомаха, панкреаса, ларинкса, простатата, пикочния мехур; малигнен меланом; редица мозъчни тумори.

Приложение: *Катрапс* се прилага само в онкокабинетите в София, Пловдив и Варна. Инжектира се интрадермално в доза 0,1 ml (като Манту) през интервали от един до няколко месеца по определени терапевтични схеми. Ефектът му се проявява след 2 до 3 инжектирания и е дълготраен (месеци и години).

Противопоказания: По време на химио- или лъчетерапия; неподвижни и терминални пациенти.

MAURERS KRÄUTERGARTEN ORIGINAL SCHWEDENBITTER AUS 32 KRAUTERN® (Sebastian Stroh GmbH) – микстура във флакони по 100, 250 и 500 ml (оп. по 1 бр.). В 1000 ml шведска горчивка *Маурерс* има следните основни съставки: *Radix Zedoarie* 5 g, *Theriac* 5 g, *Manna* 5 g, *Radix Angelicae* 5 g, *Radix Carlinae* 2,5 g, *Myrrha* 2,5 g, *Camphor* 0,5 g, *Flos Croci* 0,1 g. ▲ При орално приложение продуктът стимулира кръвообращението и дишането, нормализира секреторната и моторната функция на стомаха и червата, подобрява функционалното състояние на черния дроб, жлъчните пътища и панкреаса. Действа антисептично и противовъзпалително върху лигавиците и спазмолитично върху гладката мускулатура, стимулира клетъчния метаболизъм. При външно приложение препаратът подобрява кръвоснабдяването на кожата и подкожните тъкани, действа антибактериално, подобрява елиминационната функция на кожата, облекчава ревматични и посттравматични болки.

Показания: Помощно средство с общотонизиращо действие при заболявания на СЧТ, черния дроб и жлъчните пътища, вегетативната и дихателната система.

Приложение: По 1 чаена лъжичка 2–3 пъти, разреждана в 50 до 100 ml вода, чай или сок. Продуктът съдържа 43 об.% етанол. (респ. до 2 g етанол в ЕД) и може да забави реакциите при шофиране и работа с машини.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на шведската горчивка; бременност; деца до 6 г.; чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм, мозъчни увреждания.

MEMOPLUS® (Walmart) – таблетки (оп. 30 бр.). Всяка таблетка от *МетоPlus* съдържа: магнезий – 100 mg, фосфатидилхолин (лецитин) – 100 mg, кофеин – 30 mg, стандартизиран екстракт от *Ginkgo bilobae* – 10 mg и пиридоксин – 2 mg. Засилва концентрацията на вниманието, подобрява паметта, съдейства за по-бързо възстановяване след физическо и психическо изтощение. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден (сутрин и в ранния следобяд) по време на хранене.

PHYTIN® (Софарма АД) – таблетки 250 mg (оп. 40 бр.), съдържащи кисела калциево-магнезиева сол на инозит-хексафосфорната киселина, 22% от която представлява органично свързан фосфор. ▲ Фитинът е растителен лецитин. Той се съдържа в пшеницата, овеса, ечемика, царевичката, фасула, граха, лещата, картофите, лука. Засилва апетита, активира обмяната на веществата, подобрява паметта, намалява умората, нормализира съня.

Показания: Астения, реконвалесценция; безсъние, изтощителни физически и психически натоварвания.

Приложение: По 250 mg орално 3 до 4 пъти дневно.

PHYTOLEK IMMUNOCOMPLEX® – капсули (оп. по 30 и 70 бр.) във флакони. ХД, съдържаща *Extractum Echinaceae 100 mg*, котешки нокът *250 mg*, витамин *C 150 mg*, цинк *5 mg* и селен *0,025 mg*. Съчетава имуностимулиращ с антиоксидантен ефект. ДД: 1 до 3 капсули. Да не се приема без лекарско предписание от бременни и деца под 3 г.

PUREX® (Hasko-Lek S.A.) – крем 30 g (оп. 1 бр.). ▲ Представлява МИ, съдържащ полизахаридна фракция, извлечена от *Echinacea purpurea*. Полизахаридната фракция *инактивира хиалуронидазата* и повишава значително количеството на хиалуроновата киселина в третираните тъкани. Хиалуроновата киселина е основна ендогенна съставка на кожата. Тя засилва транспорта на есенциални нутриенти от кръвния ток към живите кожни клетки. Задържа вода, хидратира и омекотява кожата. *Стимулира фагоцитозата, пролиферацията на фибробласти, реепителизацията и ангиогенезата, ускорява гранулацията.*

Показания: Варикозни язви на подбедрицата, повърхностни декубитални рани, повърхностни рани от изгаряне, трудно-здравяващи рани при пациенти със ЗД или с имунен дефицит, следоперативни и ампутационни рани.

Приложение: Терапията започва след като раната бъде изчистена с физиологичен разтвор или кислородна вода от некротични тъкани и след преодоляване на евентуалната локална ранева инфекция. След почистване на раната следва нейното подсушаване с марлен тампон. Purex крем се нанася директно върху раната под форма на тънък слой и се покрива с марлена превръзка. Кремът се прилага 2 до 3 пъти на ден не повече от 8 седмици.

RESPIVAX® (АТС код: L03AX00)

● **Respivax Adult®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Respivax Children®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). В 1 таблетка има лиофилизат на убити бактериални тела на *N. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* в количество 25 mg за деца и 50 mg за възрастни. ▲ **Respivax е ваксина против бактериални инфекции на дихателната система.** Нейният имуностимулиращ ефект се проявява 3–5 дни след орално приложение. Той се засилва през първата и втората седмица от приложението и продължава известно време след това. Като полимикробен имуностимулатор **Respivax** повишава естествената устойчивост на организма към различни инфекции на дихателните пътища. Има стимулиращо действие върху клетките на имунната система на червата и мезентериума и перибронхиално локализираните лимфоидни образувания в белия дроб.

Показания: Имунотерапия и имунопрофилактика на неспецифичните заболявания на дихателната система, особено при деца и възрастни, страдащи често от инфекции на носа, гърлото, тонзилите, фаринкса, ларинкса, синусите, бронхите, трахеята, белите дробове; алергия към противомикробни лекарства; инфекции, причинени от микроорганизми, резистентни към антибиотици.

Приложение: (1) **Respivax** се приема орално по 1 таблетка сутрин на гладно в продължение на 20–30 дни. На възрастни се предписват таблетки по 50 mg, а на деца от 3 до 14 г. – по 25 mg. При малки деца таблетките се разтварят във вода или мляко. (2) За получаване на продължителен ефект се преминава на ПД от 1 таблетка сутрин на гладно в продължение на 10 последователни дни месечно в продължение на 3 мес.

Взаимодействия: **Respivax** може да се прилага едновременно с противомикробни и други лекарства. При необходимост профилактичните или лечебните курсове могат да се повтарят. **Нежелани реакции:** Рядко – алергични прояви, субфебрилитет.

RESVIROL® („Екофарм Груп“ АД) – капсули 50 mg (оп. 30 бр.). ХД. В 1 капсула съдържа 50 mg богат на полифеноли екстракт от корени на дива японска пача трева (*Polygonum cuspidatum*). Неутрализира свободни радикали (АФК) в организма. Подпомага нормалното функциониране на сърцето, кръвоносните съдове, ЦНС, кожата, черния и белия дроб. Подобрява зрителната острота, укрепва костите. Благоприятно повлиява пациенти със ЗД. На възрастни се препоръчва в доза 1 до 2 капсули на ден по време на хранене.

SIRIUS-D® (Сириус-Д – Димитър Димитров) – прах в бурканчета. ХД, съдържаща аминокиселини от животински произход (аланин, аргинин, аспаргин), канела, каракум. Улеснява микроваскуларизацията и регенерацията на съединителната тъкан при остеопороза, коксартроза, инсулт, инфаркт, болест на Паркинсон, МС, язвен болест, гастрит. Оралната ДД е 250 mg/kg т.м. МДД е 30 г. ДД се разпределя в две ЕД, приети 1 h преди хранене, сутрин и вечер в продължение поне на 3 мес. Продуктът се приема с мляко, бульон, сок или вода.

SOLCOTRICHOVAC* (АТС код: L03AX00) (ICN Pharmaceutical) – лиофилизат във флакони с вместимост 0,5 ml с разтворител. Съхранява се строго при температура в границите на 2–25 °C. Не трябва да замръзва. В 1 флакон (= една доза) има не по-малко от 7×10^9 лиофилизирани лактобацили на вида *Lactobacillus acidophilus*, 5 mg реполимеризирана желатина и не повече от 0,2 mg консервант (фенол). ▲ **Solcotrichovac** възстановява и стабилизира нормалната влагиална микрофлора и предизвиква продължителна протекция срещу трихомонасен рецидив и повторна инфекция. Лечението с препарата стимулира специфични и неспецифични имунни процеси. В резултат се предизвиква директна реакция срещу антигените в **Solcotrichovac** (H_2O_2 негативни щамове на *Lactobacillus*) и се стига до пълно или частично изчистване на тези щамове. Увеличава се броят на физиологичните бактерии на Дъодерлайн. Вагиналната микрофлора се нормализира и се възстановява физиологичното pH на влагиалното. Имуностимулацията със **Solcotrichovac** увеличава хуморалните антитела (IgG) срещу съдържащите се в препарата антигени. След лечение със **Solcotrichovac** концентрацията на IgA антителата във влагиалния секрет се повишава. Местните IgA антитела предотвратяват

прикрепването на влагалищните патогенни причинители към клетъчната стена на лигавицата. Solcotrichovac стимулира пролиферацията на Т-клетки.

Показания: Бактериални вагинози и рекурентни трихомониози при жените. Лечението със Solcotrichovac предотвратява повторни инфекции в около 80% от случаите.

Приложение: Solcotrichovac се инжектира *мускулно*. Преди употреба лиофилизатът във флаконите се смесва със стерилния разтворител и полученият изотоничен разтвор е годен за употреба. Схемата на приложение включва три инжектирания по 0,5 ml/2 седмици. След 1 г. се прави четвърто инжектиране в доза 0,5 ml.

Нежелани реакции: Локален еритем, подуване, болка в мястото на инжектиране; системни реакции – фебрилитет >37,8 °C, главоболие и отпадналост. **Противопоказания:** Остри инфекциозни заболявания; остър стадий на туберкулоза; остра левкоза; декомпенсирани сърдечни и бъбречни заболявания; СПИН; повишена чувствителност към съставките на препарата (бактериални антигени и фенол); гонорея, сифилис; бременност и кърмене (поради ограничения клиничен опит); деца под 15 г.

SOLCOUROVAC* (АТС код: L03AX00) (Solco) – лиофилизат в ампули 0,5 ml с разтворител (оп. по 3 бр.). В 1 ампула (= 1 доза от 0,5 ml лиофилизат) има най-малко $1 \cdot 10^9$ от посочените в табл. L8 инактивирани микроорганизми. Помощни вещества са 1 mg алуминиев фосфат, 5 mg реполимеризирана желатина и 0,05 mg тимерозал. ▲ Solcourovac е полимикробактериален имуностимулант за терапия и профилактика на бактериални инфекции на пикочните пътища

Таблица L8. Микробиален състав на Solcourovac

Микроорганизъм	Брой
<i>Escherichia coli</i>	$7,5 \times 10^8$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$3,75 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	$3,75 \times 10^7$
<i>Proteus morganii</i>	$1,5 \times 10^8$
<i>Streptococcus faecalis</i>	25×10^7

Показания: Рекурентни инфекции на пикочните пътища от бактериален и/или стрептококов произход.

Приложение: Преди употреба лиофилизатът в ампулите се разтваря със стерилния разтворител. Получава се изотоничен разтвор, годен за употреба. Първоначалният курс на имунизация включва три мускулни (интраглютеални) инжекции по 0,5 ml през интервали от две седмици. След пауза от 1 г. се препоръчва четвърта инжекция от 0,5 ml.

Взаимодействия: Не се препоръчва прилагането на Solcourovac незабавно след реваксиниране с живи ваксини (BCG, против рубеола и др.). Имуносупресивните лекарства и лъчетерапията може да предизвика намаляване или изчезване на ефекта на препарата.

Локални НЛР: Зачервяване, подуване, болка. **Системни НЛР:** Повишаване на т.т. над 37,8 °C, главоболие, отпадналост; алергични прояви. **Противопоказания:** Остри инфекциозни заболявания; остър стадий на туберкулоза; остра левкоза; декомпенсирани сърдечни и бъбречни заболявания; СПИН; повишена чувствителност към съставките на препарата; бременност, кърмене; деца под 15 г.

UROSTIM® (АТС код: L03AX00) (БУЛ БИО – НЦЗПБ ЕООД) – таблетки за деца от 8 месеца до 14 г. по 25 mg и таблетки за възрастни по 50 mg (оп. по 30 бр.). Представява лиофилизат на убити бактериални клетки от *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis*. ▲ Като полимикробен имуностимулант Urostim засилва устойчивостта на организма срещу уроинфекция и намалява честотата и продължителността на антибиотичната терапия. Препаратът активира системния и локалния имунитет.

Показания: Рецидивирани или хронични уроинфекции (цистити, пиелонефрити, уретрити, безсимптомна бактериурия) при деца и възрастни. Urostim е ефективен и при пациенти с потисната имунологична реактивност поради продължителна антибиотична терапия.

Приложение: При остри рецидивирани уроинфекции едновременно с антибиотичната терапия Urostim се назначава в ДД 1 таблетка. Ваксината се приема сутрин на гладно до изчезване на клиничните симптоми, но не по-малко от 10 последователни дни. При хронични или рецидивирани уроинфекции ДД е също 1 таблетка сутрин на гладно, но срокът на приложение на препарата е от 2 до 3 поредни месеца. След пауза от най-малко 3 мес. лечебният курс може да се повтори. За профилактика на постоперативни уроинфекции Urostim се предписва 1 мес. преди и 1 мес. след операцията в ДД 1 таблетка. При малки деца таблетките се разтварят в мляко или вода.

Взаимодействия: Комедикацията с имуносупресори отслабва ефективността на ваксината. **Нежелани реакции:** Алергични прояви. **Противопоказания:** Първите 3 гестационни месеца.

ИМУНОСТОЛ–СМИЛО® (Агенция по качество и безопасност на стоките "Смило") – желатинови капсули (оп. 30 бр.). Представява ХД, която в 1 капсула съдържа сухи екстракти: от листа на растящите в С. Америка растения пурпурна Ехинацея (*Echinacea purpurea* L.) – 100 mg и теснолистна Ехинацея (*Echinacea angustifolia* L.) – 50 mg, листа на Южно-Африканското растение червен храст (*Rooibos* – *Aspalanthus linearis* R. Dahlgr.) – 10 mg и паразитиращата в Русия, Канада и САЩ по бялата бреза и други дървета медицинска гъба "Чара" (*Inonotus obliquus* Pilát) – 40 mg.

БАВ в Имуностол включват: аскорбинова киселина, биофлавоноиди, дихидрохалкони, тритерпени, меланин, полизахариди, бетулинови деривати и други фенолни производни със силна антиоксидантна активност. Продуктът допринася за засилване на имунната система. Оказва общо тонизиращо действие на организма при пролетна умора, инфекциозни заболявания (простуда, грип, СПИН, хронични бактериални инфекции, псориазис), онкоболни по време и след химио- или лъчетерапия.

При остри вирусни и бактериални инфекции на възрастни Имуностол се препоръчва в доза 3 x 1 капсула на ден след хранене. Профилактично той се приема 2 x 1 капсула на ден. На пациенти, подложени на химио-или лъчетерапия (респ. непосредствено след това), той се приема в ДД 1 до 2 капсули. Имуностол се отличава с добра поносимост. Противопоказан е при данни за повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност и кърмене.

МАОЛО® (Агенция по качество и безопасност на стоките "Смило") – желатинови капсули (оп. 30 бр.). Представлява ХД, която в 1 капсула съдържа сухи екстракти: от цвят от хибискус (*Hibiscus sabdariffa* L.) – 40 mg, ядки от сибирски кедър (*Pinus Sibirica* Krylov) – 25 mg, коренище от куркума (*Curcuma longa* L.) – 18 mg, листа от майорана (*Origanum majorana* L.) – 15 mg, семена от кардамом (*Elettaria cardamomum* L.) – 12 mg, цветове от шафранов минзухар (*Crocus sativus*) – 10 mg, листа от естрагон (*Artemisia dracunculul* L.) – 10 mg, семена от кориандър (*Coriandrum sativum* L.) – под 2 mg, листа от девесил (*Levisticum officinale* Koch) – под 2 mg, стръкове от неаполитански магданоз (*Petroselinum neapolitanum* Mill.) – под 2 mg, стръкове от исоп (*Hyssopus officinalis* L.) – под 2 mg, талус от исландски лишей (*Lichen islandicus* L.) – под 2 mg. Използваните растителни дроги са съобразени с изискванията на ЕФ.

Главните БАВ в Маоло са *биофлавоноидите*, притежаващи капиляротонично, антихеморагично, антиоксидантно, хемопоеитично и общо биостимулиращо действие. Продуктът обогатява хранителния режим по време и след химиотерапия или радиотерапия и постхепатитни състояния. Той допринася за поддържане на нормалните нива на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите.

Препоръчва се като *адювантно средство при леки до умерено тежки левкоцитопении, свързани с химио- или лъчетерапия, Ходжкинов лимфом, постхепатитни състояния, трансплантация на костен мозък*. С Маоло добре се повлияват и тромбоцитопениите. При възрастни профилактично той се приема по 1 капсула на ден след хранене. При включване в химиотерапевтични протоколи като адювантно средство Маоло се приема в доза от 1 до 2 капсули 3 пъти на ден, в зависимост от броя на левкоцитите и ПКК. При нисък хемоглобин обаче още в началото трябва да се използва МДД (3 x 2 капсули) в продължение на 30 до 45 дни. След завършване на ХТ или лъчетерапията Маоло следва да се приема още 60 до 90 дни, като неговата ДД постепенно се намалява, до трайно възстановяване на ПКК. Продуктът е нетоксичен и има много добра поносимост. Той не трябва да се използва при данни за повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност или кърмене.

L04 ИМУНОСУПРЕСОРИ

➤ Имуносупресорите потискат имунния отговор на организма на различни равнища до достигане на *"придобита имунна толерантност"*. Имуносупресивната терапия е показана за **потискане на реакцията на отхвърляне при органна трансплантация** (костен мозък, черен дроб, бъбреци, панкреас, бели дробове, сърце и др.), при **автоимунни заболявания** (остри гломерулонефрити, хепатити, lupus erythematosus disseminatus, липоидна нефроза, автоимунна хемолитична анемия, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, ендемичен увеит, тежки форми на РА и др.), **изоимунни нарушения** (за профилактика на Rh-хемолитична анемия у новородени), лечение на псориазис, адювантна терапия при малигнени неоплазми и др.

➤ Имуносупресивната терапия е свързана с **повишен риск за развитие на малигнени лимфоми и опортюнистични инфекции** (*предизвикани от Pneumocystis carinii и др.*). Може да се наблюдават още: СЧ дискомфорт, периферни отоци, промени в артериалното налягане, анемия, главоболие, хиперкалиемия, хиперхолестеролемия, респираторни и уроинфекции, алергични реакции, дихателна и СН.

L04A Селективни имуносупресори

L04AA Селективни имуносупресори

АБАТАСЕРП – INN (АТC код: L04AA24)

● **Orencia®** (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) – прах 250 mg за приготвяне на инжекционен разтвор. ▲ Абатацепт е първият селективен модулатор на основните ко-стимулиращи сигнали, необходими за пълното активиране на Т лимфоцитите, прилаган за лечение на РА. Пълното активиране на Т лимфоцитите изисква два сигнала, изпратени от антиген съдържащите клетки: разпознаване на специфичния антиген чрез рецептора на Т клетката (сигнал 1) и втори, ко-стимулиращ сигнал. Основният ко-стимулиращ път включва свързването на CD80 и CD86 молекулите, разположени върху повърхността на антиген-съдържащите клетки с CD28 рецептора върху Т лимфоцитите (сигнал 2). Абатацепт селективно инхибира този ко-стимулиращ път чрез специфично свързване с CD80 и CD86 и отслабва имунния отговор. В комбинация с метотрексат е **показан** за лечение на умерен до тежък *активен РА при възрастни*, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към други БМАРЛ, вкл. най-малко един инхибитор на TNF-α. При РА абатацепт се прилага самостоятелно или в комбинация с БМАРЛ, но трябва да се избягва комедикацията с апакинга или TNF-α антагонисти поради риск от развитие на тежки инфекции. Ефективен е още при *псориазис и органна трансплантация*. *Инфузира се венозно за 30 min в следните ДД: < 60 kg – 500 mg; ≥ 60 kg до ≤ 100 kg – 750 mg; > 100 kg – 1000 mg.*

АЛЕМТУЗУМАБ – INN (АТC код: L04AA34)

● **MabCampath®** (ILEX Pharmaceuticals Ltd; Schering AG) – концентрат за инфузия 30 mg/3 ml в флакон (оп. 3 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представлява хуманизирано IgG₁κ_{app} моноклонално антитяло, специфично за 21–28 kD лимфоцитния гликопротеин CD52, експресиран главно върху повърхността на нормални и малигнени периферни клетъчни В и Т

лимфоцити. Получава се по генноинженерен метод от култура клетъчна суспензия от яйчник на китайски хамстер в подходяща хранителна среда. Alemtuzumab предизвиква лизиране на лимфоцитите, без да уврежда НРСТ. Подобрява качеството на живот и увеличава преживяемостта.

Показания: Пациенти с ХЛЛ, при които е било проведено лечение с алкилатори, но не е постигнат достатъчен клиничен отговор или е постигната само кратка ремисия (< 6 мес.) при лечение с флударабин.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Инфузионният разтвор се получава, като необходимото количество (респ. ЕД) концентрат, аспириран от флакона, се прибави към 100 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. За пълно смесване на разределения разтвор трябва инфузионният сак леко да се обърне няколко пъти. Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath или ако се вливат едновременно, следва да се използват различни венозни пътища. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се използват ръкавици от латекс и предпазни очила. Всички венозни инфузии на MabCampath продължават около 2 h. През първата седмица от лечението препаратът се прилага в нарастващи дози: 3 mg първия, 10 mg втория и 30 mg третия ден. Ако поносимостта на пациента е добра, MabCampath се прилага по 30 mg три пъти седмично в продължение на не повече от 12 седмици. В повечето случаи най-добре изразен клиничен ефект се постига между 4-ата и 12-ата седмица. В случай, че се равие тежка инфекция или остра хематологична токсичност химиотерапията с MabCampath се спира до отзвучаване на тези НЛР. При пациенти с тромбоцити под 25 000/ μ l или с абсолютен неутрофилен брой под 250/ μ l се препоръчва прекратяване на терапията. Не са провеждани изследвания за лечение на деца под 17 г., пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. MabCampath не трябва да се прилага три седмици преди или след лечение с друг антинеопластичен химиотерапевтик.

Локални НЛР: Болка, разраняване и дерматит в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Втрисане, фебрилитет, умора, анорексия, спиналгия, болка в гръдния кош, орален едем, грипоподобни симптоми; хипотензия, тахикардия, вазоспазъм, палпитации, зачервяване на кожата, рядко – ОМИ, сърдечен арест, предсърдна фибрилация, SV тахикардия, периферна исхемия; главоболие, загуба на вкуса, тремор, хипоестезия, световъртеж, хиперкинезия, конюнктивит, парестезии, ендокталмит, глухота, шум в ушите; объркване, безпокойство, сомнолентност или безсъние, депресия, личностни промени, абнормно мислене, деперсонализация; гадене, повръщане, диария или запек, коремна болка, кръвотечение от СЧТ, стоматит, гингивит, язви на езика, мукозит, гастроентерит, флатуленция, хълцане, ксеростомия; гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, левко- и лимфопения, костно-мозъчна аплазия, ДИК, елипсаксис, кръвене от венците; хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия, дехидратация, загуба на т.м., жажда, влошаване на ЗД, периорбитален едем; лимфоподобни увреждания; болки в костите, артралгия, миалгия; сепсис, Herpes simplex, цитомегаловирусна инфекция, Pneumocystis carinii пневмония, монилиаза, микози, бактериални и други инфекции; задух, пневмонит, бронхоспазъм, кашлица, хипоксия, инфекции на ГДП, белодробен оток, белодробен инфаркт, фарингит, бронхит, ларингит; уртикария, кожни обриви, сърбеж, усилено изпотяване, еритематозен и булозен обрив, дерматомикоза, онихомикоза; уроинфекции, хематурия, полиурия, incontinentia urinae, намалена диуреза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност или анафилактични реакции спрямо MabCampath, миши протеини или някое от помощните вещества; пациенти с активна системна инфекция, вкл. HIV или с активно вторично малигнено заболяване; бременност; кърмене, деца под 17 г. На пациентите се препоръчва да не се имунизират с противогрипна ваксина по време на ХТ с MabCampath и не по-малко от 1 г. след нея.

APREMILAST – INN (ATC код: L04AA32)

● **Otezla®** (Celgene Europe Ltd) – филмирани таблетки по 10, 20 и 30 mg (оп. по 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Апремиласт блокира ензима PDE4 с ключова роля в имунната система и особено в биосинтеза на проинфламаторни цитокини, които участват в патогенезата на псориазиса.

Показания: Самостоятелно или в комбинация с БМАРЛ за лечение на възрастни с псориаичен артрит при неуспешна предходна терапия.

Приложение: Лечението започва с ДД 10 mg в един орален прием, която постепенно през интервали от 7 дни се повишава. Препоръчаната ГД най-често е 30 mg два пъти на ден. При болни със силно УБФ се използват по-ниски ДД. Ако в първите 6 мес. от стартиране на терапията няма клиничен отговор, е необходимо нейното преразглеждане.

Нежелани реакции: Диария, гадене, отпадналост, инфекции на ГДП, тензионно главоболие. Апремиласт не трябва да се приема по време на бременност.

BARICITINIB – INN (ATC код: L04AA37)

● **Olumiant®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – филмирани таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 14, 28, 35, 56, 84 и 98 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Барицитиниб е селективен и обратим инхибитор на Janus киназа 1 и 2. Тези ензими пренасят интрацелуларните сигнали от мембраните клетъчни рецептори за редица цитокини и растежни фактори, участващи в хематопоезата, възпалението и имунитета. Барицитиниб модулира посочените сигнални пътища чрез частично инхибиране на активността на Janus киназа 1 и 2 и отслабва възпалителния процес.

Показания: Самостоятелно или в комбинация с метотрексат за лечение на умерено тежък до тежък РА при възрастни пациенти, не повлияли се от други БМАРЛ или с непоносимост към тях.

Приложение: Препоръчва се терапията да започне с 4 mg на ден барицитиниб в 1 орален прием. ДД от 2 mg е подходяща за болни ≥ 75 г., а също за пациенти с рецидивирани инфекции. Същата ДД може да се прилага и като поддържаща терапия, ако вече е постигнат траен контрол на активността на РА. Терапията може да стартира при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите по-голям от $0,5 \times 10^9$ клетки/l, абсолютен брой на неутрофилите $> 1 \times 10^9$ клетки/l и хемоглобин > 8 g/dl. Препоръчителната ДД барицитиниб при КК от 30 и 60 ml/min е 2 mg. При леко до умерено УЧФ дозировката на препарат не се променя.

Нежелани реакции: Неутрпения, тромбоза, уроинфекции, *herpes simplex*, *herpes zoster*, акне, гадене, елевация на плазмените аминотрансфери и креатинфосфокиназа, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко УЧФ, КК < 60 ml/min, бременност, кърмене, пациенти < 18 г.

BELIMUMAB – INN (АТС код: L04AA26)

● **Benlysta®** (Glaxo Group Ltd) – прах 120 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.); прах 400 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 20 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ МПК от 313 mcg/ml белимуаб е измерена по време или малко след прекратяване на венозната инфузия. Общият Vd на препарата е 5.29 литра. Липсват клинични изпитвания за неговия метаболизъм. Предполага се, че белимуаб се разгражда от протеазите до късоверижни пептиди и аминокиселини. Неговият $t_{1/2\alpha}$ е 1.75 дни, а $t_{1/2\beta}$ е 19.4 дни. Системният му клирънс е 215 ml/24 h. ▲ Белимуаб е получен по рекомбинантна ДНК технология. Той представлява MAB от групата IgG_{1L}. Блокира свързването на разтворимия човешки В лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS) с неговите рецептори, разположени по повърхността на клетъчните мембрани на В-клетките. BLyS принадлежи към фамилията на TNF-цитокините. BLyS играе съществена роля в осигуряване на преживяемостта на В-клетките. В резултат на неговото действие се ограничава диференцията на В клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки. Експресията и секрецията на BLyS се потенцира от инфламаторни цитокини (IL-2, IFN-γ и TNF-α). При повишаване плазмените нива на BLyS се засилва продукцията на автоантитела и се наблюдава екзацербация на СЛЕ. При пациенти с хипермаглагобулинемия е наблюдавано нормализиране на нивата на IgG до 52-ата седмица с 49% при терапия с белимуаб, което е с 29% повече в сравнение с плацебо-групата. В дългосрочно 172-седмично разширено проучване е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различните подтипове В клетки и плазмените нива на IgG. Ефикасността на белимуаб е оценена в две рандомизирани, двойнослепи плацебо-контролирани проучвания при 1684 болни с диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология. От изпитването са изключени пациенти с активен лупус нефрит и активен лупус на ЦНС. И в двете клинични проучвания първичната крайна точка за терапевтична ефикасност е оценена след 52 седмици. Ретроспективният (post hoc) анализ показва високо ниво на терапевтичен отговор при пациенти, позитивни за анти-двойно верижни ДНК антитела и с ниски нива на комплемента в началото на проучването.

Показания: За допълваща терапия на възрастни пациенти с *автоантитяло-позитивен системен лупус еритематозус (СЛЕ)* с висока степен на активност (наличие на положителни антидвойно верижни ДНК антитела и нисък комплемент), въпреки проведената стандартна терапия.

Приложение: (1) Преди венозната инфузия на белимуаб се препоръчва *премедикация* с антихистаминен препарат, със или без антипиретик. (2) Отначало флаконът трябва да се остави на стайна температура за около 15 min, за да се затопли. След това прахът от 120 mg белимуаб се разтваря във флакона с 1.5 ml вода за инжекции, а този от 400 mg с е разтваря с 4.8 ml, за да се получи първоначалният разтвор с концентрация 80 mg/ml. Струята вода за инжекции трябва да се насочи към страничната стена на флакона, за да се намали образуването на пяна. След това през интервали от 5 min флаконът трябва внимателно и бавно в продължение на 60 s да се завърва (без да се разклаща). За пълното разваряне на продукта при стайна температура са необходими от 10 до 30 min. При необходимост изходният концентриран разтвор (80 mg/ml) на белимуаб може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Той не трябва да замръзва и следва да се пази от директна слънчева светлина. (3) Концентрираният разтвор се *разрежда до 250 ml с физиологичен разтвор* (но не и с 5% глюкоза!) и се прилага чрез венозна инфузия в продължение на 1 h, без да се смесва с други лекарства. Препоръчваният режим на дозиране при възрастни е 10 mg/kg белимуаб на ден 0, 14-и и 28-и, а след това през интервал от 28 дни. Непрекъснато се оценява състоянието на пациента. В случай, че след 6-месечно лечение няма подобрение, трябва да се обсъди спиране на терапията с този продукт. (4) След всяка инфузия пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на няколко часа.

Взаимодействия: Съществува *in vitro* несъвместимост на белимуаб с глюкоза. Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с белимуаб.

Предупреждения и предпазни мерки: Лечението с белимуаб трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностиката и фармакотерапията на СЛЕ. Пациентите на лечение с белимуаб трябва да са запознати с потенциалния риск от тежки или животозастрашаващи алергични реакции и с възможността от забавено начало или рецидив на симптомите. Клиничните данни за ефективността на белимуаб при пациенти с тежък активен лупус нефрит или тежък активен лупус на ЦНС са осъдени. Липсват данни за използване на препарата при пациенти под 18 г. Безопасността и ефикасността на белимуаб при ПНВ не е изследвана. Експериментални изследвания върху дългопашати бременни макаци са показали, че продуктът не уврежда майката и фетуса. Не са провеждани изследвания при хора за влияние на белимуаб върху репродуктивната функция, бременността и периода на кърмене. Тъй като белимуаб е MAB, не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

Нежелани реакции: Много-чести НЛР (с честота ≥ 10%) при терапия с белимуаб: гадене, диария, повръщане, бактериален бронхит, бактериален цистит. Чести НЛР (с честота от 1/10 до 1/100): левкопения, вирусен гастроентерит, мигрена, депресия, замаяност болки в крайник, пирексия, артралгия, миалгия, хипотензия, обриви. Нечести НЛР (с честота от 1/1000 до 1/100): обриви, уртикария, анафилактоидна реакция, ангиоедем. Наблюдавани са симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на белимуаб, поради което продуктът следва да се инфузира само при възможност за незабавно овладяване на такава НЛР. Подобно на други имunosупресори от белимуаб може да се очаква повишаване на канцерогенния риск. Няма клиничен опит с предозиране на препарата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към белимуаб или някое от помощните вещества (лимонена киселина, натриев цитрат, захароза, полисорбат 80); разреждане с глюкоза; прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия; кърмене (майчините IgG антитела се екскретират с млякото).

EFALIZUMAB – INN (АТС код: L04AA21)

●**Raptiva®** (Serono Europe Ltd) – прахообразна субстанция 125 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка с 2 игли (оп. по 4 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, на тъмно. Не трябва да замръзва. Асептично приготвеният инжекционен разтвор има концентрация 100 mg/ml и може да се съхранява при същите условия до 24 h. ▼ Подкожната бионаличност на Raptiva е 50%, а $t_{1/2\beta}$ е от 5,5 до 10,5 дни. ▲ Efalizumab (Raptiva) е рекомбинантно хуманизирано антитяло (IgG_{1kappa}), получено от модифицирани чрез генно инженерство клетки на китайски хамстер. Той *инхибира няколко звена в имунологичната каскада* и може да облекчи симптомите на *псориазис*.

Показания: Лечение на възрастни пациенти с умерено тежка до тежка форма на *psoriasis placata*, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други лекарства, вкл. циклоспорин, метотрексат и PUVA.

Приложение: След ресуспендиране с приложения разтворител препаратът се инжектира *подкожно*, като местата на приложение трябва да се сменят. След обучение в асептичната техника на разтвяне (ресуспендиране) и инжектиране, пациентите могат сами да си поставят инжекцията с Raptiva, ако дерматологът намери това за уместно. Терапията започва с ЕД 0.7 mg/kg т.м., последвани от седмични инжекции в доза 1 mg/kg, като МЕД Raptiva не трябва да превишава 200 mg. Лечението продължава 12 седмици. Raptiva може да повиши склонността към инфекции. При пациенти с анамnestични данни за клинично значима рецидивираща инфекция Raptiva не трябва да се използва. По време на лечение с Raptiva пациентите не трябва да получават ацелуларни, живи или атеноуирани ваксини. Преди ваксинация лечението с Raptiva трябва да се прекъсне за 8 седмици и да бъде възобновено 14 дни след ваксинирането.

Взаимодействия: Този продукт е бил използван в комбинация с локални ГКС без НЛР и без забележими значими благоприятни ефекти от комбинираната терапия в сравнение с монотерапията.

Нежелани реакции: Най-честите НЛР са леки до умерено тежки дозозависими грипоподобни симптоми, вкл. главоболие, фебрилитет, студени тръпки, гадене, мигалгия; антитела към Raptiva (при 6% от пациентите); левкопения, лимфоцитоза, тромбоцитопения, обостряне на псориазис, артралгия, псориазични артрити, уртикария, спиналгия, повишаване серумните нива на алкалната фосфатаза и аминотрансферазите, реакции в областта на инжектиране. По време на терапия с препарата може да се наблюдава тромбоцитопения, проявяваща се с екхимози, спонтанни подкожни кръвоизливи или кожно и лигавично кървене. При поява на такива симптоми лечението с Raptiva трябва да се спре незабавно, да се преброят тромбоцитите и да се проведе адекватна терапия. Като рекомбинантен продукт Raptiva е имуногенен. Ако се проявят алергични НЛР лечението се спира и се провежда подходящо лечение. По време на терапията с Raptiva са наблюдавани случаи на артрити, налагащи спиране на терапията. Възможно е също обостряне на псориазиса, което налага също прекратяване на терапията с Raptiva. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Raptiva или към някое от помощните вещества; пациенти с малигнени заболявания, активна форма на туберкулоза или други инфекции, специфични форми на псориазис, имунодефицитни състояния, бременност и кърмене, деца.

EVEROLIMUS – INN (АТС код: L04AA18)

●**Certican®** (Novartis Pharma GmbH) – обикновени и диспергиращи таблетки по 0.25, 0.50, 0.75 и 1 mg (оп. по 50, 60 и 100 бр.). ▼ При р.о. приложение C_{max} се достига след 1–2 h. Относителната бионаличност на диспергиращите таблетки в сравнение с обикновените е 0.9. C_{max} и AUC спадат съответно с 60 и 16% след прием на препарата с богата на мазнини храна. Certican трябва да се приема по един и същ начин – само на гладно или само с храна. СПП е 74%. Certican е субстрат на CYP3A4 и P-гликопротеина. Метаболизира се чрез монохидроксилиране и кислород-деалкилиране до слабо активни метаболити. В 80% се екскретира с урината и 5% с фекалиите. Има $t_{1/2\beta}$ 28 h. ▲ Certican е дериват на sirolimus. Той инхибира пролиферативните сигнали и предотвратява отхвърлянето на присадения орган след алотрансплантация. Това е свързано с повлияване на Т-клетъчно специфичните интерлевкини (IL-2, IL-15) и арест на клетките в стадий G₁ от клетъчния цикъл. Вероятно на молекулно ниво Certican потиска функцията на ключовия протеин FRAP, който регулира клетъчния растеж и пролиферация. Certican *инхибира пролиферацията както на хемопоеетични, така също и на нехемопоеетични клетки (напр. гладкомускулните клетки на съдовете)*. Стимулираната от VEGF пролиферация на съдовата гладка мускулатура играе главна роля в патогенезата на хроничното отхвърляне. Тя се отключва при нараняване на ендотела и води до образуване на неointима.

Показания: Профилактика на отхвърляне на сърце или бъбрек при тяхната алогенна трансплантация на възрастни пациенти с нисък или умерен имунен риск.

Вероятна рискова категория за бременност: C.

Приложение: Еверолимус трябва да се прилага в комбинация с циклоспорин (под форма на микроемулсия) и ГКС. Началната ДД еверолимус е 0.75 mg р.о. Препаратът се прилага във възможно най-кратък срок след трансплантацията. Неговата ДД трябва да се раздели на два приема, със или без храна. Пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, трябва да използват диспергиращи се таблетки. В зависимост от поносимостта и клиничния отговор при необходимост ДД еверолимус може да се коригира през интервали от 4–5 дни. При КК под 60 ml/min дозовият режим също трябва да се коригира. Преди намаляване на ДД трябва да се осигурят равновесни плазмени концентрации на препарата (≥ 3 ng/ml). Честотата на остро отхвърляне на трансплантираните органи при пациенти от негроидната раса е значително по-висока в сравнение с останалите раси. По време на терапия със Certican се препоръчва редовно проследяване на плазмените му концентрации. Установено е, че при C_{ss} (≥ 3 ng/ml) Certican честотата на остро отхвърляне на трансплантиран бъбрек или сърце, доказано биопсично, е по-ниска в сравнение с пациенти, при които плазмените нива са под 3 ng/ml. Препоръчваната горна граница на ТПК е 8 ng/ml. От съществено значение е мониторирането на плазмените концентрации на Certican при болни с УЧФ, а също при комедикация със силни индуктори (рифампицин, рифабутин) или инхибитори (кетоназол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) на CYP3A4.

Взаимодействия: Еверолимус се метаболизира в черния дроб предимно при участие на CYP3A4. В по-малка степен той се метаболизира в чревната стена и представлява субстрат на мултилекарствената ефлуксна помпа – Р-гликопротеин. Затова чревната резорбция и последващото елиминирание на системно резорбирания препарата може да се повлияят от лекарства, инхибиращи, респ. индуциращи CYP3A4 и Р-гликопротеина. Certican е конкурентен инхибитор на CYP3A4 и 2D6, което може да повиши концентрациите на лекарства с тесен терапевтичен индекс, представляващи субстрати на тези изоензими. Бионаличността на еверолимус значително се повишава при едновременно приложение с циклоспорин (представляващ инхибитор на CYP3 A4 и Р-гликопротеина). Certican обаче няма значимо влияние върху кинетиката на циклоспорин при пациенти с бъбречна или сърдечна трансплантация. Циклоспорин понижава плазмените концентрации на Certican. Рифампицинът увеличава значително системния клирънс на Certican и понижава неговата AUC с 63%. Затова не се препоръчва комедикацията с рифампицин. Плодове и сок от грейпфрут повлияват негативно активността на CYP и Р-гликопротеина и трябва да се избягват. Като имunosupresant Certican може да намали отговора при ваксинация, поради което употребата на живи ваксини по време на терапия следва да се избягва.

Нежелани реакции: Вирусни, бактериални и гъбични инфекции; сепсис; левкопения, тромбоцитопения, анемия, ВТЕ, хемолiza, хемолитично уремичен синдром; мъжки хипогонадизъм (понижен тестостерон, повишен LH); хипохолестеролемия, хипертриглицеридемия; АХ; пневмония; коремна болка, диария, гадене, повръщане; чернодробни нарушения, хепатит, жълтеница; акне, обриви, усложнения на хирургични рани; миалгия; уроинфекции, дозозависима тубулна некроза, пиелонефрит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към еверолимус или някоя от помощните вещества (бутилал хидрокситолуен, магнезиев стеарат, лактоза, хипромелоза, кросивидон), бременност, кърмене.

LEFLUNOMIDE – INN (ATC код: L04AA13)

● **Leflon®** (ICN Polfa Rzeszów S.A.) – филм-таблетки по 10, 20 и 100 mg (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Leflunomide medac®** (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – филм-таблетки по 10, 15 и 20 mg (оп. по 30, 60, 90, 100 бр.); 15 mg (оп. по 15 бр.). ● **Leflunomide ratiopharm®** (ratiopharm GmbH) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30, 100 бр.). ● **Leflunomide Teva®** (Teva Pharma B.V.) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 28, 30, 100 бр.). ● **Leflunomide Winthrop®** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Repso®** (Teva Pharma B.V.) – филм-таблетки по 10 mg (оп. по 28 бр.). ▼ След орално приложение лефлуномид се метаболизира в черния дроб до фармакологично активен метаболит. МПК на активния метаболит се измерват 6 до 12 h след приемане на препарата. Лефлунамид има $t_{1/2}$ около 14 дни, Vd 0,13 L/kg и СПП >99,3%. Активният метаболит се елиминира след последващ метаболизъм с урината и жлъчката. ▲ Лефлуномид инхибира дихидрооротатдехидрогеназата, участваща в пиримидиновия синтез. Проявява антипролиферативен и антиексудативен ефект.

Показания: РА.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Препоръчва се терапията при РА да започва с натоварваща ДД 100 mg в продължение на 3 дни. След това продължава с ДД 20 mg орално. Терапевтичният ефект настъпва след 4 до 8 седмици. Поради имunosupresивната активност на лефлуномид, не се препоръчва лечение на пациенти с тежък имунен дефицит. Комедикацията с метотрексат крие хепатотоксичен риск.

Взаимодействия: Йонообменните смоли бързо и значимо намаляват плазмената концентрация на активния метаболит на лефлуномид. Комедикацията на продукта с хепатотоксични лекарства потенцира неговите НЛР. Комбинирането с метотрексат крие риск от сериозно УЧФ.

Нежеланите реакции: Диария, повишени стойности на чернодробните ензими, алоpecia и обриви; тератогенна активност. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към лефлуномид; бременност; жени в репродуктивна възраст, неизползващи ефективна контрацепция; болни под 18 г.

MYCOPHENOLATE MOFETIL – INN (ATC код: L04AA06)

● **Ахумпра®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 20, 50, 100 и 120 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – капсули 250 mg (оп. по 100 и 300 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули 250 mg (оп. по 100 и 300 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Mylan®** (Dermod Lab. Ltd) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 20, 50, 60, 120, 150 и 180 бр.). ● **Mycophenolic acid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 10, 50, 100, 120 и 150 бр.). ● **Myfortic®** (Novartis Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 20, 50, 100, 120 и 250 бр.). ● **Suprephen®** (Technimede-Sosiedate Technico-Medicinal SA) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 48 и 50 бр.). ▼ Има висока орална бионаличност (94%). В черния дроб се хидролиза до активен метаболит - свободна микофенолова киселина, която има СПП >95%. ▲ Микофеноловата киселина е мощен инхибитор на инозинмонофосфат дехидрогеназата, отговорна за биосинтеза на пурини. Този ензим е в много по-голямо количество в Т- и В-лимфоцитите, което обуславя активността на микофенолата по отношение на имунната система. Препаратът потиска лимфоцитната пролиферация и образуването на антители от В-лимфоцитите. Инхибира също левкоцитната инфилтрация във възпалителните огнища и потиска реакцията на отхвърляне след трансплантация.

Показания: Профилактика на остро отхвърляне на трансплантанта при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Лечението с микофенолат започва в първите 72 h след бъбречна трансплантация. Препаратът се назначава орално на гладно в доза 1 g два пъти дневно в комбинация с циклоспорин и ГКС. ДД по-голяма от 2 g трябва да се избягват при пациенти с ХБН (ГФ <25 ml/min/1,73 m²).

Взаимодействия: Холестирамин* и антиациди, съдържащи магнезиеви и алуминиеви йони, намаляват чревната резорбция на препарата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към микофенолат или някое от помощните вещества (лактоза и др.).

NATALIZUMAB – INN (АТС код: L04AA23)

● **Tysabry®** (Elian) – разтвор 300 mg/15 ml в ампули. Съхранява се при температура от 2 до 8 °C на тъмно. Не трябва да се разклаща и замразява. ▲ Рекомбинантно хуманизирано *anti-α4-integrin* МАВ от групата на селективните имunosупресори. Предполага се, че натализумаб намалява способността на проинфламаторните имунни клетки да преминават ХЕБ, както и да се прикрепят към ентероцитите. Има t_{1/2} 11 дни.

Показания: МС и болест на Крон.

Приложение: Инфузира се венозно за не по-малко от 60 min през интервали от 28 дни в доза 300 mg. Преди инфузия изходният разтвор от 300 mg/15 ml се разрежда до 100 ml с физиологичен разтвор. В клинични условия продукт е изпитван в продължение на 2 г.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, анамnestични данни за прогресивна мултифокална енцефалопатия, пациенти под 18 г.

SIROLIMUS – INN (АТС код: L04AA10)

● **Rapamune®** (Wyeth-Lederle Pharma GmbH) – разтвор за перорално приложение с концентрация 1 mg/ml във флакони по 60 и 150 ml (оп. по 1 бр.); разтвор за перорално приложение с концентрация 1 mg/ml в сашета по 1, 2 и 5 ml (оп. по 30 бр.); обвити таблетки 1 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Sirolimus има ниска орална бионаличност (около 15%). Храни, съдържащи месо, понижават плазмените му нива с около 1/3. Поради това се препоръчва препаратът да се приема стриктно само на гладно или само по време на хранене. С плазмените протеини се свързва в 40%. Sirolimus се натрупва в еритроцитите. При пациенти с бъбречна трансплантация МПК след ЕД се достига след около 40 min, а при многократно приемане C_{ss} се измерва 1,4 h след последния орален прием. Плазмените нива на Sirolimus нарастват право пропорционално при прилагането му в дози от 3 до 12 mg/m², като е необходимо те да се мониторира редовно. МПК Sirolimus при многократно орално приемане е 67±23 ng/ml, респ. 94±21 ng/ml. Неговият t_{1/2β} у пациенти с бъбречна трансплантация е 62,3±16,2 h при максимален бъбречен клирънс 3,47±1,58 ml/min/kg. Sirolimus се метаболизира главно в черния дроб от CYP3A4. Основната активност (> 90%) се дължи на непроменения sirolimus. Метаболитите се екскретират главно с жлъчката. ▲ Sirolimus е макроциклически лактон, открит от бразилски изследователи. Той представлява метаболит от бактерии от вида *Streptomyces hygroscopicus*, изолирани от почвени образци от Великденските острови (Easter Islands), по-точно от остров Rapa Nui. Sirolimus притежава имunosупресивен ефект, който се дължи на потискане активирането и пролиферацията на Т-лимфоцитите и може да продължи няколко месеца след приключване на терапията.

Показания: Профилактика на реакцията на отхвърляне при трансплантация на органи; лечение на автоимунни заболявания.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Терапията със sirolimus се провежда най-често в комбинация с калциневринов инхибитор и ГКС. Оралната ДД за sirolimus за възрастни варира от 3 до 12 mg/m². Началната ударна доза sirolimus за лечение на деца над 13 г. с т. м. под 40 kg е 3 mg/m² орално. След това лечението продължава с ДД 1 mg/m².

Предупреждения и предпазни мерки: Бъбречната функция на пациенти, подложени на комбинирано лечение със sirolimus и циклоспорин, се уврежда значително по-силно в сравнение с тези, лекувани с azathioprine и циклоспорин или placebo. Затова на пациенти с УБФ се прилага една трета от ДД sirolimus. Ако sirolimus се комбинира с циклоспорин, diltiazem или rifampicin, отделните лекарства не трябва да се приемат едновременно, а през определени интервали, като дозировките им се намалят. Не е необходимо намаляване на ДД sirolimus при комбинирането му с aciclovir, digoxin, glyburide, nifedipine, prednisolone, sulfamethoxazole/trimethoprim или орални контрацептиви.

Нежелани реакции: Анемия, левкопения, тромбоцитопения, хипо- или хиперкалиемия, втрисания, СЧ смущения; увеличаване на риска за развитие на неоплазми (по-често лимфоми) и опортюнистични инфекции, предизвикани от *Pneumocystis carinii* или цитомегаловируси. При лечение със sirolimus на пациенти с бъбречна трансплантация появата на lymphocoele е по-често усложнение, отколкото при пациенти, които не са били третирани с препарата.

Противопоказания: Декомпенсирани сърдечни заболявания; тежки УЧФ.

TOFACITINIB – INN (АТС код: L04AA29)

● **Xeljanz®** (Pfizer Ltd) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 56, 60 и 180 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* В комбинация с метотрексат тофацитиниб е показан за лечение на умерено тежък до тежък РА у възрастни с незадоволителен клиничен отговор или с непоносимост към едно или повече БМАРЛ. При непоносимост към метотрексат тофацитиниб се прилага като монотерапия при РА.

VEDOLIMUMAB – INN (АТС код: L04AA33)

● **Entyvio®** (Takeda Pharma A/S) – прах 120 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Разрешен от ЕМА. Показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка степен на активен

улцерозен колит или болест на Крон, които не са се повлияли благоприятно от конвенционална терапия или от терапия, проведена с рецепторни антагонисти на TNF α .

L04AB Инхибитори на TNF- α

ADALIMUMAB – INN (ATC код: L04AB04)

● **Amgevita**[®] (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 20 mg/0.4 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнени писалки (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.). ● **Humira**[®] (AbbVie Ltd) – разтвор за инжектиране 40 mg/0.8 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Solymbic**[®] (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 20 mg/0.4 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнени писалки (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.). ▲ Представлява MAB, извлечено от яйчникови клетки на китайски хамстер. *Adalimumab* се свързва с TNF- α и неутрализира биологичната му функция. Модулира биологичните ефекти, предизвикани и регулирани от TNF- α , вкл. промените в нивата на адхезионните молекули, които са отговорни за миграцията на левкоцитите.

Показания: (1) В комбинация с метотрексат адалимумаб за лечение на умерено до тежко изразен *активен РА у възрастни*, ако отговорът към МБАРЛ, включително метотрексат, е недостатъчен; лечение на тежка, активна и напреднала форма на РА у възрастни, които не са били нелекувани с метотрексат; като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат. Адалимумаб намалява степента на прогресия на ставното увреждане. (2) *Ювенилен идиопатичен артрит артрит*, свързан с ентезит (възпаление на сухожилното залавно място и на костните лигаменти), при пациенти на ≥ 6 г., които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия. (3) Възрастни с тежка активна форма на *анкилозиращ спондилит*, ако клиничният отговор към стандартната терапия е недостатъчен. (4) Активна и напреднала форма на *псориазичен артрит* при възрастни в случай, че отговорът към предходната терапия с МБАРЛ, е недостатъчен. Адалимумаб намалява степента на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването и подобрява физическите функции. (5) Умерен до тежък *хроничен псориазис с плаки* при възрастни и деца ≥ 4 г., подходящи за системна терапия. (6) Умерена до тежка активна форма на *гноен хидраденит (acne inversa)* при възрастни с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия. (7) Умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn у възрастни и пациенти ≥ 6 г., ако те не са показали терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с ГКС и/или имunosупресор, а също за болни с непоносимост или противопоказания за такъв вид терапия. (8) Умерен до тежък *активен colitis ulcerosa* при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор от осъществената стандартната терапия, включваща ГКС и 6-меркаптопурин или азатиоприн, респ. са показали непоносимост или са с противопоказания за подобна терапия. (9) *Неинфекциозен интермедиерен, заден увеит и панувеит* при възрастни пациенти с неадекватен отговор към ГКС, респ. при пациенти, при които е необходимо да се избягват ГКС.

Приложение: Преди започване на терапията на пациента се дава специална карта. След съответно обучение в инжекционната техника пациентите могат да си самоинжектират *adalimumab* *подкожно*. (1) Препоръчаната доза *при възрастни с РА* е 40 mg/2 седмици, като по време на лечението с адалимумаб може да продължи приложението на метотрексат, а също на НСПВЛ или ГКС. Терапевтичният ефект се постига най-често в рамките на 12-седмична терапия. (2) При *псориазичен артрит* *adalimumab* се инжектира *подкожно* по 40 mg/2 седмици на възрастни.

Предупреждение: Поради повишения риск от инфектиране пациентите, третирани с *adalimumab*, трябва да бъдат наблюдавани за инфекции, включително за туберкулоза, по време на лечението и до 5 мес. след това. Жените не трябва да кърмят поне 5 мес. след последното инжектиране на адалимумаб.

Нежелани реакции: Бенигни кожни неоплазми; намален Hb, гранулоцитопения; повишение на серумните нива на холестерол, креатинин, урея, пикочна киселина, алкална фосфатаза, лактатдехидрогеназа, фосфокиназа; хипокалиемия; трудно зараване на раните; депресия, сомнолентност, безсъние, главоболие, парестезии, световъртеж, невралгия, тремор; конюнктивит, нарушено зрение и болки в очите, среден отит; хипертензия, вазодилатация, болки в гърдите; инфекции на ГДП, ринит, бронхит, кашлица, пневмония, диспнея, астма; гадене, диария, ксеростомия, разязвяване на устната лигавица, езофагит, повръщане, гастрит, улцерозен стоматит; обрив, сърбеж, *herpes simplex*, *herpes zoster*, ксеродерма, алопеция, дерматомикоза, кожни язви, подкожни хематоми; уроинфекции; астения, миалгия, грипоподобен синдром; болки в мястото на апликация. **Противопоказания:** Активна туберкулоза или други тежки инфекции (сепсис, опортюнистични инфекции), свръхчувствителност към *adalimumab*, застойна СН, демиелинизиращи заболявания.

CERTOLIZUMAB PEGOL – INN (ATC код: L04AB05)

● **Cimzia**[®] (UCB Pharma SA) – прах 200 mg и разтворител в предварително напълнена спринцовка. Представлява пегилирано MAB срещу TNF- α .

Показания: Болест на Крон в остър стадий; РА (FDA).

Приложение: Лечението започва с доза от 400 mg, разпределена в две подкожни инжекции. По-късно, на втората и четвъртата седмица от лечението, се прилага допълнителна доза от 400 mg. След това на пациента трябва да се прилага ПД от 200 mg под формата на една инжекция на всеки две седмици.

Противопоказания: Свръхчувствителност към цертолизумаб или някоя от другите съставки; пациенти с активна туберкулоза, други тежки инфекции или умерена до тежка СН.

ETANERCEPT – INN (ATC код: L04AB01)

● **Benepali®** (Samsung Bioepis UK Ltd) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка или писалка (оп. по 4 бр.). ● **Enbrel®** (Wyeth Lederle Pharma GmbH) – прахообразна субстанция 25 mg в стъклени флакони от стъкло тип 1 с обем 4 ml и с гумена запушалка, запечатани с алуминиево фолио, плюс разтворител (апирогенна вода за инжекции) в предварително напълнени спринцовки от стъкло тип 1 с игли от неръждаема стомана (оп. по 4 бр. с 8 антисептични тампона, напоени с етанол). ● **Lifmior®** (Pfizer Ltd) – прах 10 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. 4 бр. плюс 4 игли, 4 флаконови адаптора и 8 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. 4 бр. плюс 4 игли, 4 флаконови адаптора и 8 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (оп. 8 бр. плюс 8 игли, 8 флаконови адаптора и 16 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (оп. 24 бр. плюс 24 игли, 24 флаконови адаптора и 48 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 8 бр. плюс 8 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 24 бр. плюс 24 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 2 бр. плюс 2 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 12 бр. плюс 12 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 2 бр. плюс 2 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 12 бр. плюс 12 тампона). ▼ Достига максимална концентрация приблизително 48 h след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. ▲ Етанерцепт е произведен с помощта на рекомбинантна ДНК технология от експресионната система на яйчникови клетки на млекопитаещи хамстери. Той представлява димер на химерен протеин, който е получен чрез съединяване на домена на рецептор 2 на човешкия TNF-α, свързващ екстрацелуларния лиганд с Fc фрагмента на човешкия IgG₁. Именно този Fc фрагмент съдържа връзката, респ. CH₂ и CH₃ региони, но не и CH₁ региона на IgG₁. Лекарственият продукт включва 934 аминокиселини и има м.м. 150 kD. Неговата потентност е определена чрез измерване на възможността му да неутрализира медираното от TNF-α потискане на растежа на A375 клетките. Специфичната му активност е 1,7 x 10⁶ U/kg. Голяма част от ставната патология при РА се предизвиква от медиатори на възпалението, свързани в контролирана от TNF-α система. Вероятно етанерцепт *компетитивно инхибира свързването на TNF-α с неговите повърхностно локализиращи клетъчни рецептори*. Допуска се също, че той изменя (модулира) биологичните ефекти, контролирани посредством допълнително отделени БАВ (цитокини, адхезивни молекули, протеинази), които се индуцират или регулират също от проинфламаторния TNF-α.

Показания: Възрастни пациенти с РА, неповлиявали се след лечение с метотрексат или други антиревматоидни лекарства; анкилозиращ спондилит, аксиален анкилозиращ спондилоартрит без рентгенографски промени; прогресиращ псориатичен артрит или плакетен псориазис; ювенилен идиопатичен артрит при деца над 2 г. и подрастващи; хроничен тежък плакетен псориазис при деца на 6 г. и подрастващи.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Препоръчваната ЕД етанерцепт за *възрастни пациенти* с ревматоиден артрит е 50 mg подкожно един път седмично. Преди употреба Enbrel се разтваря в 1 ml вода за инжекции. Терапевтичен отговор се постига в повечето случаи след 12 седмици. (2) За лечение на *възрастни пациенти с плакетен псориазис* най-често етанерцепт се инжектира подкожно в доза 50 mg два пъти седмично в продължение на 24 седмици. (3) *При ювенилен идиопатичен артрит или плакетен псориазис ЕД етанерцепт е 0,4 mg/kg/2 пъти седмично или 0,4 mg/kg/1 път седмично. Тази ЕД се инжектира подкожно 2 пъти седмично, респ. през интервали от 3 до 4 дни. МЕД етанерцепт за подрастващи е 50 mg и е 50 mg.*

Нежелани реакции: Респираторни и други инфекции (при развитие на тежки инфекции лечението се прекратява), ринит, синусит, диспнея, фарингит, кашлица, главоболие, замаяност, астения, абдоминални болки, гадене, повръщане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активните съставки на етанерцепт или помощните вещества (манитол, сукроза, трометамол); сепсис или риск от развитие на сепсис; пациенти с активни бактериални, вирусни и други инфекции.

INFLIXIMAB – INN (ATC код: L04AB02)

● **Flixabi®** (Samsung Bioepis UK Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия в стъклени флакони (оп. по 1, 2, 3, 4 и 5 бр.). ● **Inflectra™** (Hospira Ltd, Алвоген Фарма България ЕООД) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия във флакони (оп. 1 бр.). ● **Remicade®** (Schering Plough Central East AG) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ● **Remsima®** (Celltrion Healthcare Hungary Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия в стъклени флакони (оп. по 1, 2, 3, 4 и 5 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Infliximab е химерно човешко-мише IgG₁-MAB с висок афинитет за свързване и блокиране на проинфламаторния TNF-α, но не и с TNF-β (лимфотоксин-α). Препаратът облекчава инфламаторните симптоми при РА (забавя деструкцията на ставите), болест на Crohn, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, увеит, псориазис, резистентна на традиционна терапия саркоидоза.

Показания: РА (в комбинация с метотрексат) при пациенти с активна форма на заболяването, ако няма адекватно повлияване от метотрексат и други имunosупресори; *болест на Crohn в активен стадий* при възрастни и деца от 6 до 17 г., неповлияли се от терапия с ГКС и/или имunosупресори, респ. при болни с непоносимост или противопоказания за такава терапия; *активна фистулизираща форма на болестта на Crohn* при пациенти, които не са се повлияли от пълен курс на лечение със стандартната терапия (вкл. антибиотици, дрениране и имunosупресори); colitis ulcerosa при възрастни и деца от 6 до 17 г. с недостатъчен отговор от стандартна терапия, вкл. ГКС, меркаптопурин или азатиоприн, респ. непоносимост или противопоказания към такава терапия; *анкилозиращ спондилит* при възрастни пациенти с тежки аксиални симптоми и повишени нива на серологичните маркери, които не са се повлияли от конвенционалната

терапия; *псориатичен артрит* при възрастни с недостатъчен отговор от предишна терапия с БМАРС; *плакетен псориазис* при възрастни пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия (вкл. циклоспорин, метотрексат или PUVA), имат непоносимост или противопоказания за нейното провеждане.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Инфликсимаб е предназначен за *i.v. инфузия с продължителност около 2 h*. Лекарят трябва да разполага с адреналин, H₁-блокери, ГКС, апарат на изкуствено дишане. На пациентите трябва да се направи *премедикация* с антихистаминен препарат, хидрокортизон и парацетамол. Пригответе за инфузия разтвор трябва да има концентрация 10 mg/ml. След инфузията пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 2 h за проява на остри инфузионни реакции. Скоростта на венозната инфузия може да бъде намалена за понижаване на риска от НЛР. По време на терапия с инфликсимаб другата съпътстваща терапия (напр. с ГКС и имunosупресори) трябва да бъде оптимизирана. **(1)** При РА лечението започва с *i.v. инфузия* в доза 3 mg/kg в продължение на 2 h. След това инфликсимаб се прилага в същата доза на втората и шестата седмица след първоначалната инфузия; следващите инфузии се провеждат през интервал от осем седмици. Инфликсимаб трябва да се прилага едновременно с метотрексат. В повечето случаи терапевтичен ефект се достига за 12 седмици. **(2)** При *тежка активна форма на болестта на Crohn* се започва с *i.v. инфузия* в доза 5 mg/kg. Ако до края на втората седмица след първата инжекция не настъпи клиничен отговор, продължаване на лечението е необосновано. При болни, при които е налице клиничен отговор, има следните възможности: а) *поддържащо лечение* – последващи инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица, след което инфузии се правят през интервал от 8 седмици; б) *повторна терапия* – инфузия в доза 5 mg/kg в случай на поява на симптомите на заболяването. **(3)** *Активна фистулизираща форма на болестта на Crohn* – първоначална инфузия на 5 mg/kg в продължение на 2 h, последвана от допълнителни вливания на 2-та и 6-та седмица след първоначалната инфузия. Ако обаче пациентите не покажат клиничен отговор до края на третата седмица от първата инфузия, не е обосновано продължаване на терапията. При положителен клиничен отговор съществуват следните стратегии: а) *допълнителни i.v. инфузии* на инфликсимаб в доза 5 mg/kg/8 седмици; б) *повторно лечение* в случай, че симптомите на заболяването екзацерира; след това се продължава с доза 5 mg/kg/8 седмици. **(4)** *Анкилозиращ спондилит* – инфузия с 5 mg/kg в продължение на 2 h, последвана от допълнителни вливания на 2-та и 6-та седмица в същата доза. След това препаратът се прилага в доза 5 mg/kg през интервали от 6 или 8 седмици. Ако обаче пациентът не покаже клиничен отговор до 6-та седмица лечението с инфликсимаб се прекратява. **(5)** *Псориатичен артрит* (в комбинация с метотрексат) – 5 mg/kg под форма на венозна инфузия, последвана от допълнителни вливания в същата доза на 2-та и 6-та седмица след първата апликация, след което препаратът се назначава през 8-седмични интервали. **(6)** *Псориазис с плаки* – 5 mg/kg под форма на венозна инфузия, последвана от допълнителни вливания в същата доза на 2-та и 6-та седмица след първата апликация. След това Remicade се назначава през 8-седмични интервали. При липса на клиничен отговор до края на 14-та седмица лечението се спира.

Взаимодействия: Има данни, че при болни с РА метотрексат или други имunosупресори намаляват образуването на антитела спрямо Remicade и повишават плазмените му нива.

Нежелани реакции: Инфекции на ГДП, уроинфекции, кашлица, абдоминални болки, лесна уморемост, главоболие, спиналгия, фебрилитет, хипертензия, инфузионни НЛР. **Противопоказания:** Пациенти с тежки инфекции (туберкулоза, сепсис, абсцеси, опортюнистични инфекции); средно тежка до тежка СН (NYHA клас III/IV); свръхчувствителност към Remicade.

L04AC Интерлевкинови инхибитори

ANAKINRA – INN (АТС код: L04AC03)

● **Kineret®** (Biovitrum AB) – предварително напълнена спринцовка 100 mg/1ml. ▲ Човешки IL-1 рецепторен антагонист. Анакинра неутрализира биологичната активност на основен проинфламаторен цитокин, медиращ множество клетъчни отговори, вкл. на синовиалното възпаление.

Показания: РА в комбинация с метотрексат при пациенти с неадекватен отговор към монотерапия с метотрексат.

Приложение: Инжектира се подкожно по 100 mg дневно. Ефектът настъпва след 2 до 4 седмици. НЛР са най-често на мястото на инжектирането – еритема, пруритус. Рискът от развитие на опортюнистични инфекции е по-слаб в сравнение с TNF-α блокери.

DACLIZUMAB – INN (АТС код: L04AC01)

● **Zinbryta®** (Biogen Idec Ltd) – инжекционен разтвор 150 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки и писалки (оп. по 1 и 3 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Даклизумаб е хуманизирано IgG₁ МАВ. Той се свързва със CD25, представляващ алфа-веригата на IL-2-рецептора (IL-2Rα). По този механизъм се предотвратява свързването на IL-2 със CD25, което допринася за намаляване на централно-мозъчната патология при пациенти с МС.

Показания: Възрастни с пристъпни форми на МС.

Приложение: При НБФ препоръчаната доза е 150 mg s.c./30 дни.

Нежелани реакции: Назофарингит, ринит, бронхит, пневмония, ларингит, вирусни, дерматит, лимфаденит, анемия, диария, алергични реакции, екзема, псориазис, акне, пирексия, елевация на серумните аминотрансферази, лимфоцитоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, кърмене.

IXEKIZUMAB – INN (АТС код: L04AC13)

● **Taltz®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – инжекционен разтвор 80 mg/1 ml в предварително напълнена писалка или спринцовка (оп. по 1,2 и 3 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представява Ig4 MAB с висок афинитет и специфичност към IL-17A и IL17F. Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса посредством активиране и засилване на кератоцитната пролиферация.

Показания: Умерено тежък до тежък плакетен псориазис при възрастни, ако са подходящи за системна терапия.

Приложение: Инжектира се *подкожно* в доза 80 mg два пъти седмично в седмица 0. След това се продължава с 80 mg s.c. един път седмично в седмици 2, 4, 6, 8, 10 и 12. После се продължава с 80 mg/4 седмици s.c. При отсъствие на клиничен отговор след 16 до 20-седмична терапия се обсъжда прекъсване на лечението. Информацията за приложение на иксекизумаб при пациенти ≥ е ограничена. Ефективността на продукта при деца от 6 до 18 г. не е изследвана.

Нежелани реакции: Ринит, грипозни симптоми, орална кандидоза, орофарингеални болки, уроинфекции, конюнктивит, неутропения, тромбоцитопения, гадене, уртикария, локална болка в инжекционната област.
Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

SECUKINUMAB – INN (ATC код: L04AC10)

● **Cosentyx®** (Novartis Europharm Ltd) – прах 150 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон плюс разтворител 1 ml; разтвор 150 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка или в пен-инжектор (оп. по 1 бр.). ▲ Представява анти IL-17A MAB, което отслабва активността на имунната система и облекчава псориазисната симптоматика при 75–79% от изследваните 2403 пациента.

Показания: Възрастни пациенти, подходящи за системна терапия, с умерено тежък до тежък плакетен псориазис.

Приложение: Секукинумаб се инжектира *подкожно* в доза 300 mg, като първите пет дози се инжектират през интервали от 7 дни. По-нататъшното лечение продължава в същата доза, но тя се инжектира *подкожно* един път месечно. Всяка доза от 300 mg се *аплицира* като две отделни инжекции от 150 mg.

Нежелани реакции: Инфекции на ГДП, левкопения, кожни обриви. Следва да се избягва ваксинирането с живи ваксини (напр. срещу хепатит В) по време на терапия със секукинумаб.

SILTUXIMAB – INN (ATC код: L04AC11)

● **Sylvant®** (Janssen-Cilag International N.V.) – прах по 100 и 400 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). *Разрешен от ЕМА. Съвръзва се с IL-6.* Показан при възрастни пациенти с *мултицентрична болест на Кастелман* (хиперплазия на лимфните възли), негативни към човешки HIV и herpes virus-8.

TOCILIZUMAB – INN (ATC код: L04AC07)

● **RoActemra®** (Roche Registration Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml (оп. по 1 и 4 бр.). ▲ MAB, свързващо се с рецептора за IL-6, като по този начин инхибира IL-6 сигнализацията, която играе основна роля в патогенезата на РА.

Приложение: Препоръчваната доза е 8 mg/kg т.м. (но не по-ниска от 480 mg), инфузирана венозно през интервал от 4 седмици.

Нежелани реакции: Неутропения, повишаване серумните нива на холестерол и аминотрансферази.

L04AD Калциневринови инхибитори

CICLOSPORINE – INN (ATC код: L04AD01)

● **Ciclo®** (Hexal AG) – капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Ciclosporin Alkaloid®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 50 и 60 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 100 mg/ml във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Ciqorin®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Equoral®** (Teva Czech Industries s.r.l.) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 100 mg/ml в стъклени флакони по 50 ml (оп. 1 бр.); меки желатинови капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 бр.). ● **Sandimmun Neoral®** (Novartis Pharma Pharma GmbH) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 бр.); перорален разтвор 100 mg/ml във флакони по 50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ▼ Циклоспорин представлява цикличен хидрофобен *декапептид*, изолиран от гъбична култура. Препаратът претърпява екстензивен първопасажен чернодробен метаболизъм и оралната му бионаличност е ниска – около 30%. ▲ Той е специфичен *супресор на Т-лимфоцитите* (особено Т-хелперните). *Потиска продукцията на IL-2* и други цитокини с активиращо действие върху лимфоцитите.

Показания: Органна трансплантация.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновено 4 до 12 h преди трансплантацията циклоспоринът се прилага орално в ДД 14 mg/kg. В тази ДД се прилага около 3 мес., след което се преминава на ПД 6 mg/kg/24 h. При *присаждане на костен мозък* циклоспориновата терапия започва с 3 до 5 mg/kg/24 h венозно, след което се продължава с оралното му приложение в ДД 5 mg/kg в продължение на 6 до 9 мес. ТПК на циклоспорина се движи в широки граници (от 60 до 200 µg/l). Необходимо е внимателно мониториране на плазмените концентрации при болни със СЧ нарушения, чернодробни и бъбречни увреждания. Лекарствените продукти на циклоспорин за интравенозно приложение съдържат полиетоксилирано рициново масло, което може да причини анафилактични реакции. Това налага наблюдение на пациента от лекар през първия час от инфузията.

Взаимодействия: Клиничните резултати от комбиниране на циклоспорин с ГКС са по-добри в сравнение с комбинирането му с азатиоприн.

Нежелани реакции: С честота >10% – хипергликемия; 1–10% – периферни отоци, хипертензия или хипотензия, тахикардия, тромбози, кръвотечения, гръдни болки, главоболие, замаяност, депресия, възбуда, фебрилитет, отпадналост, безсъние, влошаване зарастването на раните, акне, сърбеж, хирзутизъм, обриви, diabetes mellitus, запек или диария, метеоризъм, гадене, епигастралгии, задръжка на урина, уринарни кръвотечения, тремор, мускулно-скелетни болки, диспнея, белодробен оток, кашлица, ателектаза, ринит, фарингит, нощно потене. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствения продукт или неговите съставки.

TACROLIMUS – INN (АТС код: L04AD02)

● **Envarsus®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – таблетки с удължено освобождаване по 0.5, 1 и 4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.).
● **Prograf®** (Astellas Pharma d.o.o.) – капсули по 0.5 mg (оп. 30 бр.), 1 и 5 mg (оп. по 30 и 60 бр.); концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор 5 mg/1 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Tacni®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tacrolimus Accord®** (Accord Healthcare) – капсули по 0.5 и 1 mg (оп. по 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Tacrolimus Pergamus®** (Pergamus Pharma Ltd) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Tracsus®** (Alvogen IPoCo S.à.r.l.) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 10, 50 и 90 бр.). ▼ Tacrolimus е макролиден дериват. Той се получава от ферментационни продукти на *Streptomyces tsukubaensis*. Оралната му бионаличност е средно 30% (значително намалява, ако препаратът се приема след хранене), СПП е 77%, T_{max} от 0.5 до 4 h и $t_{1/2}$ около 12 h. Над 99% от приложената доза такролимус се метаболизира в черния дроб при участие на CYP3A. Получават се 9 метаболита с по-слаба фармакологична активност. ▲ Tacrolimus е макроцикличен лактон, инхибиращ калциневрина. Потиска сигналната Т-лимфоцитна трансдукция и IL-2 транскрипция. Подобно на циклоспорин той потиска Т-лимфоцитите, респ. хуморалния имунитет. Tacrolimus е около 100 пъти по-силен имunosупресор в сравнение с циклоспорина и за разлика от него се отличава с голяма терапевтична ширина.

Показания: Трансплантация на черен дроб, бъбрек, бял дроб, сърце или тънко черво.

Рисков фактор за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) На възрастни пациенти обикновено в първите 2–3 дни такролимус се инфузира венозно (разреден в 500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза) ДД от 50 до 100 mcg/kg; първото въвеждане се прави не по-късно от 6 h след извършване на органната трансплантация. Препоръчва се имunosупресивната активност на такролимус да бъде засилена с ГКС, приложен в съответната ДД. Пациентите трябва да преминат на р.о. терапия, колкото е възможно по-бързо (обикновено след 48–72 h). Оралната ДД такролимус варира от 150 до 300 mcg/kg. Тя се разделя на 3 до 4 еднакви ЕД. Често пъти ниските ДД такролимус се оказват достатъчни за провеждане на поддържаща терапия. **(2)** При деца такролимус се прилага по същия начин, но се използват по-високи ДД (в mg/kg) в сравнение с възрастни: за i.v. инфузия в първите 2 до 3 дни по 100 mcg/kg и обикновено след 72-ия час р.о. по 300 mcg/kg (разделени в 3–4 приема).

Взаимодействия: Имunosупресивният ефект и нефротоксичността на такролимус се засилват при едновременно приложение с циклоспорин. Аминозидите, полимиксините, НСПВП и амфотерицин потенцират нефротоксичността на такролимус.

Нежелани реакции: С честота над 10% – хипертензия, периферни отоци, главоболие, безсъние, фебрилитет, сърбеж, хипо- или хиперкалемия, хипергликемия, хипомагнезиемия, диария, гадене, повръщане, коремни болки, анемия, левкоцитоза, асцит, тремор, парестезии, спиналгия, мускулна слабост, повишаване серумните нива на креатинин, ателектаза, диспнея; от 1% до 10% – кожни обриви, запек, развитие на уроинфекция, олигурия, тромбоцитопения. При предозиране НЛР се засилват, хемодиализата е неефективна и трябва да се провежда поддържащо лечение. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки (хидрогенирано рициново масло в инжекционната форма).

L04AX Други имunosупресори

AZATHIOPRINE – INN (АТС код: L04AX01)

● **Atioprine®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 28, 30, 50 и 56 бр.).
● **Azathioprine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. по 90, 100 и 250 бр.). ● **Immunoprin®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – филмирани таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Imuran®** (Aspen Pharma Tradin g Ltd) – обвити таблетки 50 mg (оп. по 25 и 100 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 3 h и СПП 30%. В организма се превръща в активен метаболит – 6-меркаптопурин, който е аналог на аденина (6-аминопурин) и инхибира фосфорибозилпирофосфат трансферазата. ▲ Азатиоприн се включва в образуването на лъжливи нуклеотиди при синтеза на пуриновите бази. В резултат се нарушава синтеза на ДНК в S-фазата на цикъла на туморните клетки. Препаратът потиска също развитието на Т-лимфоцитите и има имunosупресивно действие, което е по-силно изразено в сравнение с цитостатичното. Имunosупресивната му активност е насочена по отношение на клетъчно медирания имунитет. Азатиоприн потиска образуването на антитела като първична имунна реакция и затова е ефективен при органна трансплантация.

Показания: За имunosупресивно лечение при хомотрансплантация на бъбрек и други органи. В комбинация с ГКС и/или други процедури азатиоприн се използва за различни клинични цели, например намаляване на дозата или спиране прилагането на ГКС при някои пациенти, страдащи от остър РА, lupus erythematosus, dermatomyositis/polymyositis, автоимунен хроничен активен хепатит, remphigus vulgaris, polyarteritis nodosa, автоимунна хемолитична анемия, идиопатична хронична рецидивираща тромбоцитопенна пурпура. Показан е също при псориазис.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Азатиоприн се назначава *орално* в ДД 4 mg/kg преди *присаждане на бъбрек* в продължение на 1 до 7 дни. ДД се разделя на 2-3 приема. След трансплантацията той се прилага в същата ДД в продължение на 30 до 60 дни, след което ДД се намалява на 2 или 3 mg/kg. В тази доза азатиоприн се прилага продължително време. При възникване на симптоми на отхвърляне дозата отново се повишава на 4 mg/kg/24 h. (2) При *автоимунни заболявания* азатиоприн се прилага най-често в ДД от 1,5 до 2 mg/kg, но при необходимост тя може да се увеличи до 250 mg/24 h (разделена на 2 до 4 приема). Лечението е продължително. (3) При *псориазис* азатиоприн се предписва по 50 mg/8 h в продължение на 14 до 48 дни. По време на терапията е необходим строг хематологичен контрол. Намаляването на броя на левкоцитите до $4 \cdot 10^3/l$ изисква намаляване на ДД азатиоприн. При левкоцити $3 \cdot 10^3/l$ лечението се спира. Прелива се кръв, прилагат се стимулатори на левкопоезата.

Взаимодействия: Алопуринол блокира ензима ксантиноксидаза, който метаболизира азатиоприна. При едновременно прилагане на двата препарата противотуморното действие се потенцира. Това позволява дозата на азатиоприна да се намали до 25% от обикновената. Азатиоприн потенцира имunosупресивното действие на ГКС и често се прилага едновременно с тях. Терапевтичният ефект се проявява едва след няколко седмици и дори месеца и може да се изрази в намаляване на ДД или необходимостта от употреба на ГКС.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, отпадналост, холестаза, токсичен хепатит, отслабване резистентността към инфекции. **Противопоказания:** Силно потискане на хемопоезата, тежки УЧФ, ХБН.

МЕТНОТРЕХАТЕ – INN (АТС код: L04AX03) (вж. гл. L01BA)

THALIDOMIDE – INN (АТС код: L04AX02)

● **Thalidomide Celgene®** (Celgene Europe Ltd) – капсули 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). Талидомид се отпуска *в съответствие с програмата за превенция на бременността*. ▲ Точният му антинеопластичен механизъм остава неизяснен. Той е свързан с *антиангиогенни и антиексудативни ефекти*. Талидомид *инхибира продукцията на TNF- α , IL-6, IL-10, а повишава продукцията на IL-2, IL-4 и IL-5*. Инхибира също нуклеарен фактор NF- κ B, който регулира експресията на гени, отговорни за клетъчния растеж, процесите на апоптоза и метастазиране. Талидомид инхибира експресията на адхезионни молекули (ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin), чрез което пречи на прикрепването на миеломни костно-мозъчни клетки към стромалните клетки при мултиплен миелом.

Показания: В комбинация с *melfalan* (sarcolysin*)* и *prednisone* като първа линия на лечение на ПНВ с нелекуван мултиплен миелом или неподходящи за високодозова ХТ. С талидомид са постигнати терапевтични резултати при сарком на Капоши, глиобластом, erythema nodosum leprosum и др. Клинично се изпитват **талидомидови аналози** (*Actimid*, Revimid**) с намален и дори липсващ тератогенен потенциал.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Препоръчва се терапията да започне с 200 mg талидомид в един орален прием вечер преди лягане, със или без храна в продължение на 6 седмици. Максималният брой лечебни цикли е 12.

Нежелани реакции: Тератогенност (фокомелия, амелия), неутропения, левкопения, анемия, лимфопения, тромбоцитопения, парестезия, дизестезия, периферна невропатия, тремор, замаяност, сомнолентност, отоци по крайниците, артралгия, миалгия, хипербилирубинемия, повръщане, ксеростомия, суха кожа, уртикария, фебрилитет, диспнея, бради- или тахикардия, аритмия, хипотензия, СН, гърчове, пневмония, хематурия.

М: МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА (MUSCULO-SKELETAL SYSTEM)

M01 PROTIVOVЪЗПАЛИТЕЛНИ И АНТИРЕВМАТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

M01A Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)

1 Неселективни COX-1/COX-2 инхибитори – производни на киселини

Салицилова (салицилати): Acetylsalicylic acid

Фенилоцетна: Aceclofenac, Bromfenac (вж. гл. S01BC), Diclofenac, Lonazolac

Индолоцетна: Indometacin, Sulindac*

Пропионова (пропионати): Dexketoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin

Енолова (оксиами): Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam

2 COX-2 инхибитори

Селективни COX-2 инхибитори (коксиби): Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib

Преференциални COX-2 инхибитори: Meloxicam, Nimesulide

➤ **Основните ефекти на НСПВЛ** са противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен. Те са свързани главно с **инхибиране на циклооксигеназите** и потискане метаболизма на арахидонова киселина, респ. синтеза на простагландини (простагландини и тромбосани). Установени са три *изоформи* на циклооксигеназата – COX-1, COX-2 и COX-3. Първият изоензим (COX-1), известен като *конститутивна циклооксигеназа*, е локализиран в повечето тъкани, вкл. тромбоцитите (стимулира тяхната агрегация); участва в регулацията на тъканната хомеостаза и неговата активност при възпаление се повишава 2–4 пъти. Изоформата COX-2 (*индуцируема циклооксигеназа*) се индуцира във възпалените клетки, когато те бъдат активирани от инфламаторните цитокини (IL-1, TNF-α и др.). При възпаление нейната активност нараства 10–20 пъти. COX-2 е отговорна за синтеза на инфламаторни простагландини (вкл. PGI₂ с вазодилатативен и потискащ тромбоцитната агрегация ефект) и тромбосани. Инхибицията на COX-2 е преди всичко време-зависима поради което противовъзпалителният ефект нараства с времето. Съществуват и други механизми на противовъзпалителния ефект. Например препаратът sulindac проявява известна антиоксидантна активност и може да намали тъканните увреждания (профилактично антиалтеративно действие). Ацетилсалициловата киселина инхибира експресията на транскрипционния фактор NF-κB, играещ ключова роля при транскрипцията на гени за медиаторите на възпаление. COX-3 е локализиран в мозъка. Предимно COX-3 инхибират ненаркотичните аналгетици парацетамол, пропакетамол* и метамизол.

- **Противовъзпалителният ефект** (по-силен антиексудативен и сравнително по-слаб антипролиферативен ефект) на НСПВЛ се дължи главно инхибиране на COX-2 и намаляване на синтеза на съдоразширяващи простагландини (PGE₂, PGE₁, PGI₂) във възпалените тъкани; по този начин се намалява и отокът.
- **Аналгетичният ефект** се обяснява с намаляване продукцията на простагландини, при което отслабва чувствителността на ноцицепторните нервни окончания към брадикинин, хистамин, 5-HT и други медиатори на възпалението, чийто ексудативен и аллогенен ефект вазодилаторните простагландини потенцират; облекчаването на главоболието вероятно е резултат на намаляването на простагландин-медираната вазодилатация.
- **Антипиретичният ефект** на НСПВЛ се проявява в понижаване на повишената т.т. Това се дължи на понижаване синтеза на PGE в хипоталамуса, стимулирана от инфламаторния пироген IL-1, освобождаващ се от макрофагите под влияние на бактериалните ендотоксини.

➤ **Нежеланите ефекти на неселективните НСПВЛ** – *улцерогенен, нефротоксичен и бронхоспастичен* се дължат на инхибиране на COX-1. Протекциите на СЧТ и реналната хомеостаза са свързани с нормален синтез на PGE и PGI₂ (простациклин). Повечето НСПВЛ инхибират обратимо COX-1. Комедикацията на НСПВЛ с антиулкозни лекарства (протонни инхибитори, H₂-блокери) намалява в значителна степен улцерогенния риск. *Тежките нежелани кардиотоксични ефекти (ОМИ, мозъчно-съдови инциденти) на коксибите и потискането на фертилитета, се дължат на инхибиране на COX-2.* Те се обясняват съответно с намаления синтез на тромбоцитния антиагрегант простациклин (PGI₂) и на PGF_{2α} (свързан с утеринната функция, ембрионалната имплантация и раждането).

M01AB Производни на оцетната киселина и сродни съединения

ACECLOFENAC – INN (АТС код: M01AB16)

● **Aflamil®** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.); перорален прах 100 mg в сашета (оп. 20 бр.); дермален крем 1,5% 60 g в алуминиева туба. ▼ Храната забавя скоростта на СЧ резорбция на ацеклофенак, но не намалява нейната степен. Продуктът има T_{max} 1,25 до 3 h, Vd 25 l, СПП 97% и t_{1/2} 4 h. Концентрацията му в синовиалната течност е 57% от тази в плазмата. ▲ Представлява НСПВЛ с аналгетичен и противовъзпалителен ефект, съизмерими с тези на диклофенак и индометацин.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, хумероскапуларен периартрит, зъбобол, лумбалгия, атрталгия, първична дисменорея; локално при тендинит, тендовагинит, периартрит, лумбаго, тортиколис.

Приложение. На *възрастни* се предписва по 100 mg 2 пъти на ден *след хранене*. При ПНВ не е необходима корекция на ДД. Няма данни относно употребата на ацеклофенак при деца. При пациенти с чернодробни увреждания ДД ацеклофенак е 100 mg. При болка и възпаление от травматичен и мускулно-скелетен произход 1,5 до 2 g (= 5 до 7 cm) крем се втрива с масажирание в съответната област.

Нежелани реакции. Ацеклофенак се отличава с по-добра поносимост в сравнение с повечето НСПВЛ. Той може да предизвика: диспепсия (в 7,5% от наблюдаваните случаи), коремни болки (6,2%), гадене и диария (1,5%), флатуленция (0,8%), гастрит (0,6%), обстипация (0,5%), улцерозен стоматит (0,1%), в единични случаи – панкреатит, мелена; световъртеж (1%), парестезии, тремор, сомнолентност, безсъние, депресия; сърбеж (0,9%), обрив на кожата (0,5%), дерматит; рядко – повишаване на плазмените концентрации на чернодробните ензими, алкалната фосфатаза и креатинина; хиперкалиемия; в единични случаи – едем, палпитации, крампи на долните крайници, зачервяване, диспнея, анемия, гранулоцитоза и тромбоцитопения. **Противопоказания:** Активна пептична язва или кръвоизливи от СЧТ; повишена чувствителност към диклофенак или други НСПВЛ. Не се препоръчва използването на ацеклофенак по време на бременност поради възможността от преждевременно затваряне на d. arteriosus и развитие на БАХ у новороденото, преносване на бременността и удължаване на самото раждане.

ETODOLAC – INN (АТС код: M01AB08)

● **Etodin®** (Нобел Фарма ООД) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Etodin fort®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Етодолак се абсорбира добре в СЧТ и неговата орална бионаличност не се влияе съществено от храна и антиациди. Има $t_{1/2}$ 7 h и СПП над 95%. ▲ Етодолак е неселективен COX-1/COX-2 инхибитор с противовъзпалително, аналгетично, антипиретично и известно урикозурично действие.

Показания: РА, анкилозиращ спондилит, артроза с болка и ограничения в движението, миалгия, артралгия, главоболие, зъбобол, постоперативни стоматологични интервенции, дисменорея.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препоръчителната ДД етодолак варира от 400 до 800 mg p.o. след хранене. Тя се разделя в два приема (сутрин и вечер). МДД е 1,2 g. При пациенти с т.м. до 60 kg ДД не трябва да е по-голяма от 20 mg/kg. Не е необходима корекция на ДД при ПНВ.

Взаимодействия: Етодолак може да потенцира ефектите на оралните антикоагуланти, СУП, тиклопидина и лития. Той засилва хематологичната токсичност на метотрексата. Понижава действието на диуретиците.

Нежелани реакции: Гадене, епигастралгия, метеоризъм, констипация; обриви, сърбеж, алергичен ринит; преходни повишения на серумните трансаминази; главоболие, замаяност, лесна уморяемост; рядко – повишен риск от артериални тромботични събития, отоци, АХ. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към основното или към някое от помощните вещества (оцветителите Е 171 и Е 172, лактоза, поливинилпиролidon, магнезиев стеарат), анамнеза за язвена болест, анамнестични данни за аспириноподобна астма, деца под 16 г.

DICLOFENAC – INN (АТС кодове: M01AB05 и M02AA15)

● **Almiral®** (Medochemie Ltd.) – гел 1,16% 25 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. 20 бр.); разтвор за инжектиране 75 mg/3 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Cataflam®** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки 25 mg (оп. 20 бр.) и 50 mg (оп. 10 бр.). ● **Diclac® 5%** (Hexal AG) – гел 5% по 50 и 100 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ● **Diclac®** (Hexal AG) – разтвор за инжектиране 75 mg/3 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); гелове от 1% и 5% в туби по 50 и 100 g (оп. по 16 бр.). ● **Diclac 75 ID®** (Hexal AG) – таблетки с изменено освобождаване 75 mg (оп. по 10, 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclac 150 ID®** (Hexal AG) – таблетки с изменено освобождаване 150 mg (оп. по 10, 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclofenac Duo BMS®** (Bristol-Mayers Squibb Kft) – капсули 75 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Diclofenac 50 Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclofenac Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Diclofenac Vetprom®** (Ветпром АД) – гел 1% 50 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ● **DicloRapid®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви капсули 75 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Feloran®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули 75 mg/3 ml (оп. по 10 и 100 бр.); свещички по 100 mg (оп. 6 бр.); гел 1% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Feloran Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – гел 5% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.); таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Feloran Forte®** (Софарма АД) – гел 5% 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Naclor®** – кохир (вж. гл. S01BC). ● **Naklofen®** (M02AA15) (KRKA d.d.) – стомашно устойчиви таблетки по 50 (оп. по 10 и 20 бр.); инжекционен разтвор 75 mg/3 ml в ампули (оп. 5 бр.); гел 11,6% 2 в алуминиеви туби по 60 и 120 g (оп. по 1 бр.). ● **Naklofen DUO®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – модифицирани капсули 75 mg, съдържащи 25 mg диклофенак в ентросолвентни пелети и 50 mg – под форма на пелети със забавено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Naklofen SR®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Travmagel®** („Актавис“ ЕАД) – гел 1% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Travmagel®** (Actavis Group PTC ehf.) – гел 5% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Viklaren®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви капсули 75 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Voltaren®** (Diclofenac Sodium) (Novartis Pharma GmbH) – инжекционен разтвор 75 mg/3 ml в ампули (оп. 5 бр.); ентросолвентни таблетки по 25 mg (оп. 30 бр.) и 50 mg (оп. 20 бр.). ● **Voltaren® 50** (Novartis Pharma Services Inc.) – ентросолвентни таблетки 50 mg (оп. 20 бр.) и свещички 50 mg (оп. 10 бр.) и 100 mg (оп. 5 бр.). ● **Voltaren Dolo®** (GSK Consumer Healthcare Trading Ltd) – филмирани таблетки и меки капсули от 12,5 mg (оп. по 10, 20, 30 и 40 бр.). ● **Voltaren® Emulgel** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 1,16 % по 20, 50, 100 и 150 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Voltaren Forte®** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 2,32 % по 30, 50, 60, 100, 120 и 150 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Voltaren Retard®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. 100 бр.). ● **Voltfast®** (Novartis Pharma GmbH) – прах 50 mg в сашета (оп. 3 бр.). ▼ Има орална бионаличност 54%, СПП 99,7% и $t_{1/2}$ от 3 до 6 h. Прониква в

синовиалната течност. ▲ Диклофенакът има мощно противовъзпалително, аналгетично и антипиретично действие, свързани с инхибиране биосинтеза на простагландини.

Показания: РА, болест на Бехтерев, синдром на Бехчет, остеоартроза, периартикуларни заболявания, спиналгия, миалгии, невралгии, посттравматични и постоперативни болки, перикардни кръвоизливи след кардиохирургични операции, аднексит.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Приема се *орално след хранене* в доза за възрастни от 25 до 50 mg/8 h. Лекарствените форми диклофенак с удължено освобождаване се предписват от 75 mg до 100 mg 1–2 пъти на ден. МДД за възрастни е 150 mg. *Ректално* препаратът се назначава по 1 свещичка на ден. При остри или изострени хронични ставни заболявания диклофенак се инжектира *мускулно* в доза 75 mg 1 до 2 пъти на ден не повече от два дни. Аналгетичният ефект на препарата Voltfast се проявява още в първите 4–5 min след неговото приемане и достига максимум до 15 min. Voltfast е показан за *краткотрайно* (до 72 h) *лечение на остри състояния* в следните случаи: постоперативна болка; възпаление и оток, вкл. след стоматологична и ортопедична интервенция; посттравматична болка; болезнени и/или възпалителни гинекологични състояния (напр. първична дисменорея или аднексит); мигренозни пристъпи със или без аура; спиналгия; извънставен ревматизъм. В повечето случаи ДД за възрастни варира от 50 до 150 mg, а при дисменорея и мигрена – до 200 mg. ДД за деца над 14 г. е 50 до 100 mg след хранене. При *постоперативни болки* диклофенак може да се въведе *венозно капково* в доза 75 mg в продължение на 30 до 180 min. За тази цел 250–500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза се смесват с 0,5% ml 8,4% (или 1 ml 4,2%) разтвор на натриев хидрогенкарбонат и едва след това към тях се добавя съдържанието на 1 ампула диклофенак (75 mg). (2) **Voltaren Dolo** (12,5 mg) е показан за облекчаване на главоболие, зъбобол, дисменорея, миалгия, спиналгия. На възрастни се назначава в доза 25 mg през 4 или 6 h в продължение от 3 до 5 дни. МДД е 75 mg. (3) На деца над 1 г. диклофенак се предписва *орално след хранене* в ДД от 0,5 до 2 mg/kg, разделена в 2–3 приема. При *ювенилен РА* ДД диклофенак може да се увеличи максимално до 3 mg/kg. (4) **Геловите**, съдържащи диклофенак, се използват локално при посттравматично възпаление на сухожилията, ставите, ставните връзки и мускулите (напр. при навяхвания, натъртвания, разтягане и др.); тендовагинит, синдрома „рамо–ръка“, бурсит, периартрит. Те се *втриват* в кожата на болния участък с леко масажиране 3–4 пъти на ден в доза 2–4 g, след което ръцете трябва да се измият.

Взаимодействия: Диклофенакът повишава плазмените нива на дигоксина. Засилва ефекта на антикоагулантите и антидиабетичните лекарства. Той увеличава токсичността на метотрексат и циклоспорин. Отслабва ефекта на диуретиците. Повишава честотата и тежестта на НЛР, предизвикани от други НСПВЛ при комедикация с тях.

Нежелани реакции: В сравнение с други НСПВЛ диклофенак блокира значително по-слабо COX-1 поради което има сравнително по-добра поносимост, но неговите НЛР са изследвани и описани в детайли: СЧТ – епигастралгии, повдигане, повръщане, анорексия, метеоризъм, диария, абдоминални болки, диария, диспепсия, при продължително приложение – мукозни ерозивно-язвени дефекти, мелена (много рядко) със или без перфорация, афтозен стоматит, глосит; *черен дроб* – преходно повишение на плазмените нива на аминотрансферазите, много рядко хепатит (със или без жълтеница). *Нервна система* – главоболие, световъртеж, замаяване, сънливост (рядко), парестезии, *паметови нарушения и дезориентация за време и пространство* (в отделни случаи), неясно зрение и диплопия, шум в ушите, повишена раздразнителност, тремор, гърчове (особено при комедикация с хинолони), кошмарни съновидения, нарушения на вкуса, асептичен менингит. ССС (в единични случаи) – тахикардия, ретростернална болка, АХ, застойна СН. *Бъбреци* – отоци, остра БН, интерстициален нефрит, папиларна некроза, хематурия, протеинурия. *Кръвотворна система* – единични случаи на тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, апластична анемия. *Кожа* – рядко уртикариални обриви, полиморфен еритем, буллезни промени, екзема, токсична епидермолиза, еритродермия, алопеция, *фотосенсибилизация*. **Други НЛР:** Астматични пристъпи (поради доминиране на липооксигеназния метаболизъм на арахидоновата киселина над циклооксигеназния), анафилактичен оток (с хипотензия), васкулит, пневмонит; преждевременно затваряне на артериалния проток у плода; *потискане на маточните контракции*; рядко след *i.m.* *инжектиране* локална болка и уплътнение, а в отделни случаи – локален абсцес или некроза на тъканите. *Прилагането на диклофенак във високи ДД (150 mg) е свързано с известно повишаване на риска от артериални тромботични събития* (миокарден инфаркт, мозъчен инсульт). **Противопоказания:** Язвена болест; анамnestични данни за алергични заболявания, свързани с приемане на НСПВЛ или с повишена чувствителност към диклофенак, респ. към неговия разтворител в ампулната форма – метабисулфит натрий; нарушения в кръвотворенето, проктит (отнася се за свещичките); комедикация с хинолони, циклоспорин, метотрексат или НСПВЛ, деца <1 г.

DICLOFENAC & OMEPRAZOLE (ATC код: M01AB55)

● **Diclopram®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи по 75 mg диклофенак (от тях 25 mg като ентероустойчиви пелети и 50 mg – с удължено освобождаване) и 20 mg омепразол (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Диклофенак е НСПВЛ със значителна противовъзпалителна (особено антиексудативна) активност и известна СЧ токсичност, която значително отслабва в присъствие на протонни инхибитори, потискащи стомашната секреция.

Показания: РА, остеоартрит и анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти с риск от развитие на медикаментозна пептична язва.

Приложение: Обичайната ДД за възрастни е 1 капсула сутрин в 1 прием, след хранене. Капсулите се поглъщат цели с много течност. За намаляване на НЛР се използва възможно най-ниската ефективна ДД за възможно най-кратко време.

Противопоказания: Повишена чувствителност към активните съставки или някое от помощните вещества на продукта; тежка, сърдечна, чернодробна или БН; анамнеза за повтарящи се пептични язви или СЧ кръвоизливи; комедикация с нелфинавир; ИБС, ХОАБ, МСБ; деца; последния гестационен триместър.

DICLOFENAC SODIUM & ORPHENADRINE NITRATE (АТС код: M01AB55)

● **Neodolpasse®** (Fresenius Kabi Austria GmbH) – инфузионен разтвор 250 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ▲ Съдържа 75 mg диклофенак (НСПВЛ, блокатор на циклооксигеназата) и 30 mg орфенадрин (централен миорелаксант на скелетната мускулатура). Neodolpasse притежава значителен *антиексудативен, аналгетичен и централен миорелаксиращ ефект*.

Показания: Радикулерна и вертеброгенна болка, болка при ревматични заболявания, остатъчна болка след неврохирургични операции.

Приложение: При възрастни и деца над 14 г. ДД е 75 mg/30 mg/250 ml Neodolpasse под форма на i.v. 90 до 120 min инфузия. В много редки случаи са възможни две вливания на препаратите в посочената ЕД през интервал от поне 8 h. При УБФ ДД се коригира в зависимост от КК. Пациенти с УЧФ или ПНВ трябва да получат най-ниската ефективна доза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към диклофенак или орфенадрин, анамнеза за бронхиална астма, уртикария или остър ринит след употреба на ацетилсалицилова киселина, хеморагична диатеза, порфирия, тежки кръвоизливи, пептична язва, myasthenia gravis, тясноъгълна глаукома, булбарна парализа, застойна СН, ИБС, МСБ, мегаколон, паралитичен илеус, тежко увреждане на черния дроб или бъбреците, retentio urinae (обструкция на шийката на пикочния мехур, аденом на простатата или ДХП), деца по 14 г.

DICLOFENAC & THIAMINE etc. (АТС код: M01AB55)

● **Dicloneurovit®** („Адифарм“ ЕАД) – капсули (оп. 30 бр.). ● **Gerovit®** (G.L. Pharma GmbH; „Елит Медикъл“ АД) – капсули (оп. по 30 и 50 бр.). В 1 капсула продуктите съдържат: диклофенак 50 mg, тиамин 50 mg, пиридоксин 50 mg и цианокобаламин 250 mcg.

Показания: Възпалителна болка от ревматоиден, дентален или гинекологичен произход; зъбна болка; хроничен артрит, ревматизъм, РА, анкилозиращ спондилит, остеоартрит, спондилартроза, подагрозен артрит; лумбаго, ишиалгия, цервикален синдром.

Показания: На възрастни се назначава в доза от 1 до 3 капсули на ден *след хранене*. ПД обикновено е 2 x 1 капсула на ден *след хранене*.

Нежелани реакции: Гадне, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, пептична язва, СЧ перфорация, оток, АХ, СН. *Прилагането на диклофенак във високи ДД (150 mg) е свързано с известно повишаване на риска от артериални тромботични събития* (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продуктите, пациенти с "аспиринова" астма, активна пептична язва, хематологични заболявания, застойна СН, ИБС, мозъчносъдов кръвоизлив, тежко УЧФ или УБФ, трети гестационен триместър, пациенти под 18 г.

INDOMETACIN – INN (АТС кодове: M01AB01 и M02AA23)

● **Indometacin Actavis®** („Активис“ ЕАД) – дермален унгвент 10% 40 g (оп. 1 бр.). ● **Indometacin Sopharma®** (Софарма АД) – свещички по 50 и 100 mg (оп. по 6 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 25 mg (оп. 30 и 50 бр.); дермален унгвент 10% 40 g (оп. 1 бр.). ▼ Индометацинът има $t_{1/2}$ 4–12 h и СПП 92–99%. ▲ В сравнение със салицилатите индометацин проявява по-силен противовъзпалителен ефект. Притежава още аналгетичен и антипиретичен ефект. Тези ефекти се дължат на неселективно инхибиране на СОХ, инхибиране на фосфолипаза А и С, намаляване на неутрофилната миграция и потискане на Т- и В-клетъчната пролиферация.

Показания: Ревматоиден полиартрит, остеоартрит, болест на Бехтерев, коксартроза, бурсит, тендовагинит, остри пристъпи на подагра, тризмус, перикардит (вкл. след кардиохирургични операции), i.v. на новородени с отворен ductus arteriosus; локално – при дископатии, радикулити, плексити, тендинити, тендовагинити, болезнена скованост в раменната става, дегенеративни ставни заболявания (остеоартрит, засягащ коленните и малките стави), постоперативни едеми, спортни и битови травми (изкълчвания, контузии, разтягания), тромбоза, лимфаденити, артропатичен псориазис.

Рискова категория за бременност: В; D – ако се приема по-дълго от 48 h или след 34-та гестационна седмица.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① На *възрастни* индометацин се предписва по 25–50 mg *орално* 2–3 пъти на ден по време на хранене или непосредствено след него или по 1 свещичка 2 пъти на ден. МДД за възрастни е 200 mg p.o. ② На *деца* индометацин се прилага *орално* след хранене или ректално в ДД от 1 до 2 mg/kg, разделена на 2 до 4 ЕД. ③ *Новородени*. Простагландините, чиято продукция индометацин инхибира, поддържат отворен ductus arteriosus. Ако се проведе лечение с индометацин, което може да започне още в първите 48 h след раждането, ductus arteriosus може да се затвори и да се избегне кардиохирургическа операция. В този случай индометацинът (Indocin* – 1 mg в ампули) се въвежда *венозно* под форма на *натриевотрихидратна сол*. Началната доза е 0,2 mg/kg. ④ *Унгвентът* се намазва 2–3 пъти на ден върху участък от кожата при дископатии, радикулити, контузии, тромбоза и др. Продължителността на лечението е от 14 до 21 дни.

Нежелани реакции (в 1–10% от наблюдаваните случаи): Повдигане, повръщане, болки в епигастриума, разязвяване на стомашната лигавица, диария; главоболие, световъртеж; депресия, халюцинации; зрителни смущения; по-рядко – левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, хемолитична анемия; хепатит; жълтеница; хематурия; застойна СН, тахикардия, хипертензия, аритмии. **Противопоказания:** Кръвни заболявания; язвена болест; паркинсонизъм, епилепсия, шизофрения и други психически заболявания; бременност, кърмене, "аспиринова астма", нарушения в кръвотворенето.

M01AC Оксиками

LORNOXICAM – INN (АТС код M01AC05)

● **Xeфо**[®] (Takeda Austria GmbH) – прах 8 mg за инжекционен разтвор в стъклен флакон и разтворител 2 ml в ампула (оп. по 1 бр.); таблетки 8 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Xeфо Rapid**[®] (Takeda Austria GmbH) – филмирани таблетки 8 mg (оп. по 6, 10, 20, 30 и 50 бр.).

Показания: Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка.

Приложение: От 8 до 16 mg i.v. (поне за 15 s), i.m. (поне за 5 s) или орално. При остра болка лорноксикам може да се приеме през първия ден орално в доза 16 mg, последвана от 8 mg през 12 h. Таблетките Xeфо Rapid трябва да се премат с достатъчно количество течност.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта или други НСПВЛ, тромбоцитопения, тежка СН, кървене от СЧТ (които се засилват при комбинация с други НСПВЛ), мозъчно-съдов кръвоизлив, перфорация от страна на СЧТ, активна пептична язва, тежко УБФ и/или УЧФ, трети триместър на бременността; лица под 18 г.

MELOXICAM – INN (АТС код: M01AC06)

● **Loximed**[®] (Медика АД) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Melbek**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки 7,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. 3 бр.). ● **Melbek Fort**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки 15 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Melox**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки по 7,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.) и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Meloxicam-ratiopharm**[®] (Ratiopharm GmbH) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 20 бр.). ● **Movalis**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.); таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. 10 и 20 бр.); свещички 15 mg (оп. 6 бр.). ● **Movix**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. 10 и 100 бр.). ● **Movix**[®] (Унифарм АД) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Noflamen**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Recoxa**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки 15 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Trosicam**[®] (Alprex Pharma Ltd) – диспегираци се в устата таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10, 20, 30 и 200 бр.). ▲ Мелоксикам притежава противовъзпалителен и аналгетичен ефект. Те са свързани с *инхибиране предимно на COX-2*. Препаратът се описва като селективен COX-2 инхибитор, подобно на коксибите.

Показания: РА, остеоартрит, артрози, дегенеративни ставни заболявания, перикардни кръвоизливи след кардиохирургични операции.

Приложение: Мелоксикам има $t_{1/2}$ 20 h поради което неговата ДД (7,5–15 mg) се назначава в *един прием орално* (по време на хранене с около 200 ml течност) или *ректално*. МДД за *възрастни* е 15 mg. Movalis се инжектира i.m. в ДД 15 mg. Повишено внимание се изисква при използване на мелоксикам при пациенти с язвена болест в неактивен стадий (нужна е протекция с H₂-блокери или омепразол) и при пациенти, подложени на антикоагулантна терапия. Лечението с препарата трябва да се спре в случай на изостряне на язвената болест или поява на СЧ кръвоизлив. Нефротоксичността на мелоксикам нараства при дехидратация, застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза.

Взаимодействия: Улцерогенната активност на мелоксикам се повишава при комбинирането му с други НСПВЛ. Препаратът измества от плазмените протеини антитромботичните лекарства (антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти, фибринолитични) и в случай, че се налага едновременно му приложение с тях, е необходимо непосредствено лекарско наблюдение с често проследяване на РТ. Мелоксикам засилва хематотоксичността на метотрексат и хлорамфеникол. Той намалява ефекта на хормоналните контрацептиви и на АХЛ. Засилва нефротоксичността на циклоспорина поради потискане на простагландиновия биосинтез. Може да повлияе хипогликемичната активност на антидиабетичните лекарства. Холестираминът* свързва мелоксикама в СЧТ и го извежда от организма *per vias naturales*.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, гастралгия, диария или констипация, метеоризъм, езофагит, окултни или явни СЧ кръвотечения, язвена болест; главоболие, световъртеж, замаяност, объркване, шум в ушите, сънливост; обратимо повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, билирубина, креатинина и уреята; левкопения, тромбоцитопения; стоматит; хипертензия, сърцебиене, зачервяване, отоци; сърбеж, обриви, уртикария; фармакогенна бронхиална астма. **Противопоказания:** Полиноза на носната лигавица, бронхиална астма, уртикария, ангионевротичен оток, язвена болест на стомаха или дуоденума в остър стадий, тежка чернодробна и БН, бременност, кърмене, деца <15 г., комедикация с НСПВЛ, повишена чувствителност към мелоксикам. *Супозиториите Movalis са противопоказани още при възпалителни ректални лезии, хемороиди, ректално или анално кръвотечение.*

PIROXICAM – INN (АТС кодове: M01AC01 и M02AA07)

● **Flamexin**[®] (Promedica S.r.l.) – прах 20 mg за перорален разтвор в сашета (оп. по 10 и 20 бр.); таблетки 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). Представлява *пироксикам-бета-циклодерин*. След перорално приложение на Flamexin се резорбира само неговата активна съставка – пироксикам, а не целия комплекс. ● **Hotemin**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 10 и 20 mg (оп. 20 бр.); крем 1% 50 g (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 20 mg/1ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Piroxicam Alkaloid**[®] (Алкалиод ЕООД) – капсули 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Piroxicam Sopharma**[®] (Софарма АД) – капсули по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Пироксикамът има $t_{1/2}$ 45–50 h и СПП 99%. ▲ Пироксикам има антиексудативно и аналгетично действие. Според различни *in vitro* експериментални изследвания той блокира от 250 до 600 пъти по-силно COX-1 в сравнение COX-2.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилартрит, подагра.

Рискова категория за бременност: В; D през третия триместър.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ДД за възрастни е 20 mg. Тя се приема еднократно или се разделя на два орални приема след хранене. Курсът на лечение е 7–14 дни. Гелът се използва локално (вж. Indometacin). Мускулно пироксикам се инжектира в ДД 20 mg в продължение на 1 до 3 дни.

Нежелани реакции: Оток на глезените, хипохемоглобинемия, повдигане, епигастрагии, разязвяване на стомашната лигавица, влошаване на бронхиална астма, хипертензия, аримии. **Противопоказания:** Язвена болест, бронхиална астма, нарушения в кръвотворенето, ЧН, БН, бременност, кърмене, деца.

ТЕНОКСИКАМ – INN (АТС код: M01AC02)

● **Tilconox®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. 10 бр.). ● **Tilcotil®** (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 20 mg (оп. 10 бр.).

Показания: Теноксикам е НСПВЛ с $t_{1/2\beta}$ 70 h, показано при РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, подагра.

Приложение: Предимство на теноксикама е, че ДД (20 mg) се назначава еднократно орално (след хранене). При необходимост ДД може да бъде увеличена постепенно в продължение на 2–5 дни до 40 mg.

Взаимодействия: Теноксикам засилва ефекта на антитромбозните средства (антикоагуланти, фибринолитични, тромбоцитни антиагреганти) поради изместването им от плазмените албумини. Той отслабва ефекта на диуретиците и АХЛ.

Нежелани реакции: Увреждане на стомашната лигавица, повръщане, главоболие, световъртеж, в много редки случаи – синдром на Stevens–Johnson и токсична епидермална некролиза. **Противопоказания:** Язвена болест, бронхиална астма, епилепсия, УБФ и/или УЧФ, бременност, лактация, деца, свръхчувствителност към НСПВЛ.

M01AE Производни на пропионовата киселина

ДЕКСЕТОПРОФЕН ТРОМЕТАМОЛ – INN (АТС код: M01AE17)

● **Dexketoprofen Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 25 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Dexketoprofen Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор 50 mg/2 ml (оп. по 5 и 100 бр.). ● **Dexofen®** (Menarini International O.L.S.A.) – филм-таблетки 25 mg; перорални гранули 25 mg в сашета (оп. по 2, 4, 10, 20 и 30 бр.). (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Dexofen inject®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – инжекционен разтвор 50 mg/2 ml (оп. по 5, 10 и 50 бр.). НСПВЛ – S-енантиомер на кетопрофена. Блокира неселективно COX. Има добре проявен аналгетичен и противовъзпалителен ефект.

Показания: Леки до умерени болки, вкл. и дисменорея. Парантерално декскетопрофен е показан при остра, умерена до силна болка (постоперативна, бъбречни колики, спиналгия), когато оралната апликация е неподходяща.

Приложение: По 12,5 mg след хранене през 4 до 6 h, респ. 25 mg/8 h. МДД за възрастни е 75 mg, а за ПНВ – 50 mg. *Dexofen inject* се предписва за не повече от 48 h. Той се прилага мускулно или i.v. bolus. Препоръчителната ЕД е 50 mg през интервали от 8 или 12 h.

Нежелани реакции: СЧ улцерации и кървене, повишаване на артериалното налягане, отоци. **Противопоказания:** Тежки УЧФ, активна форма на язвена болест, улцерозен колит, бременност, лактация, деца.

ФЛУРБИПРОФЕН – INN (АТС кодове: M01AE09 и R02AX01)

● **Myprofen®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 100 mg (оп. 2, 15 и 30 бр.). ▲ Флурбипрофен е неселективен COX инхибитор от групата на пропионатите с аналгетичен, антипиретичен и противовъзпалителен ефект.

Показания: Ревматоидна болка, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, мускулно скелтни нарушения, (травми, периартрит, бурсит, тендинит, теносиновиит, синдром на замразеното рамо, лумбалгия, навяхвания, изкълчвания; зъбобол, постоперативна болка, мигрена, дисменорея).

Приложение: При възрастни препоръчителната доза е 100 mg от 1 до 2 пъти на ден след хранене. МДД е 300 mg.

Нежелани реакции: Пептична язва, СЧ кървене, мелена, гадене, повръщане, метеоризъм, диария, запек, улцерозен стоматит, гастрит, алергични прояви, влошаване на бронхиална астма, бронхоспазъм, диспнея, хипертония, сърдечна недостатъчност, обърканост, депресия, халюцинации, нарушение на зрението, световъртеж, шум в ушите, жълтеница, токсична нефропатия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към флурбипрофен, СЧ кървене, рекурентна пептична язва, тежка чернодробна, бъбречна или СН.

ИБУПРОФЕН – INN (АТС кодове: M01AE01 и M02AA13)

● **Alvofen express®** (Alvogen IP Co S.à.r.l.) – меки капсули по 200 и 400 mg (оп. по 10 и 12 бр.). ● **Befron®** (Нобел Фарма ЕООД) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в стъклена бутилка от 100 ml (оп. 1 бр. с пластмасова мерителна лъжичка за 2.5 и 5 ml). ● **BlockMAX for kids®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в бутилка с обем 125 ml (оп. 1 бр.). ● **BlockMAX®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – филмирани таблетки 200 mg (оп. 10 и 20 бр.). ● **BlockMAX forte®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – филмирани таблетки 400 mg (оп. 10 и 20 бр.). ● **Brufen®** (BGP Products AB) – ефервесцентни гранули 400 mg в сашета (оп. по 20, 30 и 40 бр.); перорална суспензия 2% в пластмасови бутилки с вместимост 100 и 200 ml с дозираща спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Brufen Forte®** (BGP Products AB) – перорална суспензия 4% в пластмасови бутилки с вместимост 30, 100, 150 и 200 ml с дозираща спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Brufen Retard®** (BGP Products AB) – филм-таблетки с удължено освобождаване 800 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Caffetin Menstrual®** (Алкалоид ЕООД) – филм-таблетки 200 mg (оп. 10 бр.). ● **Capsifen®** (US Pharmacia Sp. z.o.o.) – меки капсули 400 mg (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ● **Capsifen®** („Феникс медика – Ася Попова“ ЕООД) – перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml в полиетиленови бутилки от 30, 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml); перорална суспензия с концентрация 200 mg/5 ml в полиетиленови бутилки от 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Doloren®** (Екофарм

Груп АД) – филм-таблетки по 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) и 400 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Dolorex**® (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки по 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) и 400 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Extralgin**® (Zentiva k.s, Флоелла ООД) – филм-таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Flexistad**® (STADA Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 400, 600 и 800 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Ibalgin fast**® (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 6, 12, 18 и 24 бр.). ● **Ibalgin Rapid Junior**® (Zentiva k.s.) – капсули по 200 mg (оп. по 12 и 24 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 12 и 24 бр.). ● **Ibudolor**® (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Ibudolor Duc**® (Actavis Group PTC ehf.) – гел по 40 и 60 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). В 1 г се съдържат: ибупрофен 50 mg и левоментол 30 mg. ● **Ibudolor Kids**® (Actavis Group PTC ehf.) – перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 60, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Ibufen**® („Чайкафарма“ АД) – ефервесцентни таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Ibulek**® („Адифарм“ ЕАД) – прах за перорален разтвор по 400 и 600 mg в сашета (оп. по 6, 8, 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **IbuMenthol**® (Антибиотик – Разград АД) – гел по 30, 40 и 45 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). В 1 г се съдържат: ибупрофен 50 mg и левоментол 30 mg. ● **Ibupian**® (Sandoz d.d.) – меки капсули по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12, 20, 24, 30 и 50 бр.). ● **Ibuprofen Accord**® (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 200, 400 и 600 mg (оп. по 10, 12, 14, 29, 21, 24, 28, 30 и 42 бр.). ● **Ibuprofen Pharma**® (Фарма АД) – филмирани таблетки по 400 и 600 mg (оп. по 20 бр.). ● **Ibuprofen Polfa**® (Pharmaceutical Works Polfa) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Ibuprofen Rokspring**® (Rockspring Healthcare Ltd) – ефервесцентни гранули по 200 mg (оп. по 12, 20 и 30 бр.) и 600 mg в сашета (оп. по 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **Ibuprom**® (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 2, 6, 10 и 50 бр.). ● **Ibuprom Max**® (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ● **Ibuprom Sprint Caps**® (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – меки капсули 200 mg (оп. по 6, 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Ibuprom Sprint Max**® (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – меки капсули 400 mg (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ● **Iburapid**® ("Химакс Фарма" ЕООД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Ibutop**® (Dolorgiet GmbH & Co.KG; Либра ЕАД) – крем 5% по 50 и 100 г и гел 5% 50 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). ● **MIG-400**® (Berlin-Chemie AG) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **MIG for Children**® (Berlin-Chemie AG) – перорална суспензия 20 mg/ml в пластмасови флакон по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **MIG Junior**® (Berlin-Chemie AG) – перорална суспензия 4% в бутилки по 30, 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Milorofen**® (Фармацевтични заводи Милве АД) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Nurofen**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Active**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – ородисперсibilни таблетки 200 mg (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Express**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули 200 mg (оп. по 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 и 30 бр.). ● **Nurofen Femina Forte**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули 512 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Nurofen for Children suppositories** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – свещички по 60 и 125 mg (оп. по 10 бр.). ● **Nurofen for children Forte Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр., с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for children Forte Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр., с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for children Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в бутилки по 100 ml (оп. 1 бр., с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for Kids and Junior Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр., с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Nurofen for Kids and Junior Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 40 mg/5 ml във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр., с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Nurofen Forte**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10, 12, 20 и 24 бр.). ● **Nurofen Forte X2**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки 512 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Junior Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули за дъвчене 100 mg (оп. по 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 28 и 30 бр.); перорална суспензия 200 mg/5 ml с портокалов вкус във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр., с тройно разграфена мерителна лъжичка с маркировка от 1.25, 2.5 и 5 ml). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Nurofen Junior Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml с ягодов вкус във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр., с тройно разграфена мерителна лъжичка с маркировка от 1.25, 2.5 и 5 ml). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Nurofen Migraine Pain** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филмирани таблетки 342 mg (оп. по 2, 4, 6, 12 и 16 бр.). ● **Nurofen X2**® (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филмирани таблетки 256 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Panactiv** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – перорална суспензия 100 mg/5 ml по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Syafen**® (Софарма АД) – перорална суспензия 100 mg/ml в стъклена или пластмасова бутилка с обем 120 ml (оп. 1 бр.); гел 5% 40 г в туба (оп. 1 бр.). ▼ Ибупрофен има $t_{1/2}$ 2 h и СПП 99%. ▲ Ибупрофен притежава противовъзпалителен, хондропротективен, аналгетичен и антипиретичен ефект, свързани с потискане биосинтеза на простагландини и тромбоксани. *Предимство* на ибупрофена е, че инхибира 11 пъти по-слабо СОХ-1 в сравнение със салицилатите и 4 пъти по-слабо в сравнение с индометацина. Затова той много по-рядко от тях предизвиква улцерогенни ефекти.

Показания: РА, остеоартрит, болест на Бехтерев, остеоартроза, периартикуларни заболявания, в травматологията, отворен ductus arteriosus, симптоматично при фебрилитет и др. Ако се налага провеждане на системна противовъзпалителна терапия (напр. при бременни с РА), се препоръчва НСПВЛ *ибупрофен*, който обаче през *третия триместър следва да се избягва*.

Рискова категория за бременност: В; D (през третия триместър).

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) На възрастни ибупрофен се предписва *орално* по 200 mg/8 h след хранене. Терапевтичният му ефект се проявява след 5–10 дни. ЕД е 10 mg/kg р.о., а ДД – 40 mg/kg р.о. МДД ибупрофен за възрастни е 1200 mg. **(2)** Оралната ЕД ибупрофен за деца над 3 мес. е 10 mg/kg т.м. Тя може да се приложи 1 до 3 пъти на ден през 6 до 8 h. **(3)** За затваряне на *ductus arteriosus* ибупрофен се прилага на деца след 6-месечна възраст в ДД до 40 mg/kg, при недоносени

деца – в доза 10 mg/kg/12 h, не по-дълго от 7 дни. (4) *Кремът и гелът* се използват локално при спортни и битови травми, артрози, възпалителни заболявания на сухожилията, ставните връзки и капсули. Прилагат се от 2 до 4 пъти на ден, като ивица маз с дължина 4 до 10 cm се нанася и втрива в кожата на болното място. Перкутанната резорбция на ибупрофен може да се повиши чрез *йонофореза*, като гелът се нанася на катодата. Силата на тока трябва да бъде 0,1 до 0,5 mA/cm² спрямо площта на електродите, а продължителността на третиране – 15 min. Кремът и гелът не трябва да се прилагат под оклузивна превръзка.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгия, кожни обриви, повишено артериално налягане, застойна СН.
Противопоказания: Язвена болест, ХОББ.

IBUPROFEN & PARACETAMOL (АТС код: M01AE51)

● **Nurulin Duo**[®] (Рамкофарм ООД) – таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и парацетамол 500 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Valcomb**[®] (Pharma Swiss Ceska Republika s.r.o.) – филмирани таблетки, съдържащи ибупрофен 150 mg и парацетамол 500 mg (оп. по 8, 10, 16, 20, 24, 30 и 32 бр.). Показан за симптоматично облекчаване на главоболие, мигрена, спиналгия, дисменорея, миалгия, зъбобол, фарингит, грипозни симптоми. Обикновено на възрастни пациенти се прилага в доза 1 до 2 таблетки през интервал от 6 h. МДД за възрастни е 6 таблетки. Ако симптомите продължат или ако Valcomb се използва повече от 3 дни, болният трябва да се консултира с лекар.

IBUPROFEN & PSEUDOEPHEDRINE (АТС код: M01AE51)

● **Extralgin cold**[®] („Флоелла“ ООД) – филмирани таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Extralgin hot drink**[®] (Zentiva k.s.) – прах за перорален разтвор, съдържащи ибупрофен 650 mg и псевдоефедрин 10 mg в сашета (оп. по 5, 6, 10 и 12 бр.). ● **Ibuprom Sinus**[®] (US Pharmacia Sp. z.o.o.) – обвити таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Mucogrip**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – обвити таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Nurofen stopcold**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 200 mg ибупрофен и 30 mg псевдоефедрин (оп. по 12 и 24 бр.).

Показания: КГДП, синусит, фарингит, грип, главоболие, фебрилитет, болки в гърлото.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. първоначалната доза е две капсули, а след това, ако е нужно – по 1 или 2 капсули на 4 h. МДД е 6 капсули.

Противопоказания: Тежки УБФ или УЧФ; неконтролирана АХ; ДХП; язвена болест; тясноъгълна глаукома; хипертиреозидизъм; хеморагичен инсулт; бременност, кърмене.

KETOPROFEN – INN (АТС кодове: M01AE03 и M02AA10)

● **Bi-Profenid**[®] (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки с изменено освобождаване 150 mg (оп. 20 бр.). ● **Fastum Gel**[®] (A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.) – гел 2,5% в алуминиеви туби по 20, 30, 50 и 100 g (оп. 1 бр.). ● **Ketonal**[®] (Lek Pharmaceuticas d.d.) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.); капсули 50 mg в стъклени флакони (оп. 25 бр.). ● **Ketoprofen-Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. 100 бр.). ● **Ketoprofen-Vetprom**[®] (Ветпром АД) – гел 2,5% 50 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Ketospray**[®] (Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH) – дермален спрей 10% по 15 и 30 ml (оп. по 1 бр.). При всяко впръскване се освобождават 20 mg/0,2 ml кетопрофен. ● **Ketum**[®] (Софарма АД) – гел 2,5% 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Profenid**[®] (Санофи-Авентис България ЕООД) – свещички 100 mg (оп. 12 бр.); прах 100 mg за приготвяне i.m. инжекционен разтвор (оп. по 6 и 50 бр.); прах 100 mg за приготвяне i.v. инфузионен разтвор (оп. по 6 и 50 бр.); гел 2,5% в алуминиеви туби 60 g (оп. 1 бр.). ● **Profenid L.P.**[®] (Rhône-Poulenc Rorer) – таблетки с бавно освобождаване 200 mg (оп. 14 бр.). ● **Topogel**[®] („Актавис“ ЕАД) – дермален гел 2,5% 40 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.).

Показания: РА, анкилозиращ спондилартрит, гонартроза, коксартроза, тендовагинит, бурсит, болки по хода на гръбначния стълб, невралгия, миалгия, подагра; локално – при контузии, навяхвания, разтягане на сухожилия, изкълчване.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① За краткотрайно симптоматично лечение на *постоперативна болка* той се *инфузира венозно* в продължение на 20 min в доза 100 mg 1 до 3 пъти на ден. МЕД е 300 mg i.v. Непосредствено преди инфузията 100 mg субстанция се разтваря в 100 или 150 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор. ② За краткотрайно (2 до 3 дни) симптоматично лечение на изострени ревматоидни заболявания, лумбални и радикулитни болки, ХТБ при възрастни и деца над 15 г. кетопрофен се инжектира *мускулно* в доза 100 mg 1–2 пъти на ден. Под форма на венозна инфузия кетопрофен се прилага в доза 100 до 300 mg. Инфузията продължава 20 min. Непосредствено преди нея 100 mg кетопрофен за венозна апликация се разреждат със 100–150 ml физиологичен разтвор. После се продължава с орално или ректално приложение. При възрастни и деца над 15 г. капсулите от 50 mg се приемат в доза 50 mg/8 h след хранене. Таблетките със забавено освобождаване се прилагат в ДД от 150 до 200 mg. Свещичките се назначават по 100 mg 1–2 пъти на ден. ③ *Под форма на 2,5 гел* кетопрофен се втрива в засегнатия кожен участък 2 пъти на ден, обикновено сутрин и вечер при контузии, навяхвания, разтягане на сухожилия, периартрит, изкълчване.

Нежелани реакции: Гастралгии, повдигане, повръщане, диария, застойна СН, хипертензия, тахикардия, аритмии, потенциране действието на антитромботични средства (тромбоцитни антиагреганти, антикоагуланти), фотосенсибилизация. **Противопоказания:** Язвена болест, ХОББ.

NAPROXEN – INN (АТС код: M01AE02)

●**Emoxen® gel** (Emo-Farm Sp. Z.o.o.) – гел 10% в туби по 30, 55 и 55 g (оп. по 1 бр.). ●**Etrixenal®** (Proenzi s.r.o.) – таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Momendol®** (Aziende Chimiche Riunite Angelini Favesco) – филмирани таблетки 220 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ●**Nalgesin®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки 275 mg (оп. 10 бр.). ●**Nalgesin Forte®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки 550 mg (оп. 10 бр.). ●**Naproxen Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има р.о. бионаличност 99%, $t_{1/2}$ 14 h и СПП 99,7%. ▲ Напроксен действа противовъзпалително, антиексудативно, аналгетично и антипиретично. За разлика от повечето НСПВЛ той блокира значително по-слабо COX-1 и има сравнително добра поносимост.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилартрит, невралгии, миалгии, следтравмено възпаление на меките тъкани и ОДА, аднексит, първична дисменорея, главоболие, зъбни болки, симптоматично при фебрилитет.

Рискова категория за бременност: В, (D, ако се използва през III триместър).

Рискова категория за кърмене: L3, L4 (при хронична употреба).

Приложение: На възрастни се предписва *орално след хранене* в доза 220–550 mg 1–2 пъти на ден. Гелът се прилага локално върху суха кожа 4–5 пъти на ден при миалгии, артралгии, остеоартрит.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгия, главоболие, световъртеж, кожни обриви, еозинофилна пневмония, гранулоцитопения, тромбоцитопения, апластична или хемолитична анемия, слухови нарушения, бъбречни и чернодробни увреждания, хипертензия, тахикардия, сърдечни аритмии. **Противопоказания:** Язвена болест, „аспиринова астма“, нарушения в кръвотворенето, $KK < 20$ ml/min.

NAPROXEN & ESOMEPRAZOL (ATC код: M01AE52)

●**Vimovo™** (AstraZeneca AB) – стомашно-устойчиви таблетки с изменено освобождаване, съдържащи по 500 mg напроксен и 20 mg езомепразол (оп. по 10, 20, 30, 600 и 100 бр.).

Показания: Остеоартроза, РА и анкилозиращ спондилартрит при пациенти с риск за развитие на индуцирана от НСПВЛ пептична язва.

Приложение: Дозата за възрастни е 1 таблетка два пъти на ден възможно най-кратко време (няколко дни).

НЛР и противопоказания: вж. Naproxen по-горе.

OXAPROZIN – INN (ATC код: M01AE12)

●**Dayun®** (ЦСЦ Фармацевтикалс България ЕООД) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 6, 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). ▼ Продуктът има почти пълна стомашно-чревна резорбция, СПП над 99%, t_{max} 2 до 4 h и $t_{1/2}$ 40–50 min. ▲ Оксапрозин инхибира COX, потиска простагландиновия синтез и проявява противовъзпалителна активност.

Показания: РА, анкилозиращ спондилит, остеоартрит, остър субакромиален бурсит, остър супраспинален тендинит, остра подагра.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Оксапрозин се предписва орално. ДД се назначава в 1 прием след хранене. На възрастни пациенти, страдащи от РА, се препоръчва ДД 1200 mg. При остеоартрит се използват два пъти по-ниска ДД – 600 mg. МДД оксапрозин за възрастни е 1800 mg. Ацетилсалициловата киселина, оралните антикоагуланти и диуретиците увеличават токсичността на оксапрозин.

Нежелани реакции: С честота над 10% – замаяност, обриви, коремни болки, гадене; с честотата от 1% до 10% – сърдечна аритмия, нервност, СЧ улцерации, повръщане, вагинални кръвотечения, шум в ушите; под 1% – болки зад гръдната кост, застойна СН, артериална хипертензия, тахикардия, конвулсии, смущения в паметта с лесно забравяне, безсъние, erythema multiforme, екسفолитивен дерматит, синдрома на Стивънс-Джонсон, ангиоедем, стоматит, цистит, агранулоцитоза, анемия, панцитопения, левкопения, тромбоцитопения, хепатит, периферна невропатия, тремор, отпадналост.

Противопоказания: Повишена чувствителност към препарата, непоносимост към НСПВЛ, третия триместър на бременността, язвена болест, УБФ, УЧФ, кръвене, СН, ПНВ, дебилни пациенти.

M01AH Коксиди

☞ Коксидите (**Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib**) притежават силен *противовъзпалителен и аналгетичен ефект*, но при използването им трябва да се отчита техният значителен кардиотоксичен потенциал, свързан с потискане на COX-2. При **Rofecoxib*** през 2004 г. се установи по-висок риск в сравнение с плацебо за развитие на СС инциденти (ОМИ, инсулт) и беше снет от употреба. По същите причини през 2005 г. FDA забрани употребата на препарата **Valdecoxib*** в САЩ.

☞ Тежките нежелани кардиотоксични ефекти на коксидите, както и потискането на фертилитета се дължат на инхибиране на COX-2. Те се обясняват съответно с намален синтез на тромбоцитния антиагрегант PGI_2 и на свързания с утеринната функция, ембрионалната имплантация и раждането $PGF_{2\alpha}$.

☞ Преди започване на терапия с коксиди е необходима внимателна оценка на СС риск за всеки пациент. Нужно е стриктно спазване на одобрените **показания** (*възпаление и болка при остеоартрит и РА, болка след стоматологични интервенции*) и дозиран режим; ограничаване продължителността на лечението до няколко дни, респ. до овладяване на острата симптоматика; оценка на необходимостта от продължаване или включване на съпътстваща антиагрегантна терапия.

CELECOXIB – INN (ATC код: M01AH01)

● **Aclexa**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Algoxib**® (Zentiva, k.s.) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.). ● **Celebrex**® (Pfizer Europe MA EEIG) – капсули по 100 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.) и 200 mg (оп. по 2, 5, 10, 20 и 30 бр.). ● **Celecoxib Sandoz**® (Sandoz d.d.) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Definax**® (Stada Arzneimittel AG) – капсули 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **Zelsiglat**® (Sigillata Ltd) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 25, 30, 40, 50 и 60 бр.). ▲ Целекоксиб блокира предимно COX-2. Проявява значителен противовъзпалителен (главно антиексудативен) и аналгетичен ефект.

Показания: Остеоартрит; РА; остра болка, дисменорея; за намаляване броя колоректални полипи при FAP.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Препоръчаната ДД е 200 mg, приета наведнъж или разделена на два приема. При възрастни за овладяване на остра болка и при дисменорея препаратът се приема в доза 400 mg, като в случай на необходимост през първия ден по-късно може да се приемат още 200 mg. В следващите дни целекоксибът се предписва по 200 mg/12 h. За намаляване броя на колоректалните полипи при болни с FAP, препоръчаната орална доза е 400 mg/12 h след хранене. Използването на целекоксиб при пациенти с нарушения в чернодробните функции и бъбречни заболявания или с анамnestични данни за язвена болест изисква повишено внимание. При продължително лечение с celecoxib трябва регулярно да се мониторира хемоглобинът и хематокритът.

Взаимодействия: Комедикацията с инхибитора на CYP2C9 – флуконазол, води до удвояване на плазмената концентрация на целекоксиб. Последният повишава плазмените концентрации на литий с 17%.

Нежелани реакции: С честота над 2% – диспепсия, коремна болка, диария, гадене, задръжка на течности; по-рядко – може СЧ кръвене, стенокардни оплаквания, хипертензия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към celecoxib; анамnestични данни за алергични реакции към сулфонамиди, НСПВЛ, чести уртикарии, бронхиална астма; последните месеци на бременността.

ETORICOXIB – INN (АТС код: M01AH05)

● **Arcoxia**® (MSD) – филм-таблетки по 60 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.), 90 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.) и 120 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ● **Coxient**® (Alvogen Malta Operations Ltd) – филм-таблетки от 60, 90 и 120 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 100 бр.). ● **Doloxib**® (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Etoricoxib Actavis**® (Actavis Group PTC ehf) – филм-таблетки (оп. по 7, 14, 20, 28, 49 и 90 бр.). ● **Etoricoxib Sandoz**® (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28 и 30 бр.). ● **Etoricoxib Teva**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Roticox**® (KRKA, d.d., Novo mesto) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ▼ Има р.о. бионаличност 100%, t_{max} 1–2 h, СПП 92% и Vd 120 l литра. Около 99% от приетата доза еторикоксиб се метаболизира при участие вероятно главно на CYP3A4. Идентифицирани са 5 метаболита при човека със значително по-слаба COX-2 инхибираща активност в сравнение с родителското съединение и липсваща COX-1 инхибираща активност. ▲ Еторикоксиб принадлежи към НСПВЛ от групата на коксибите, инхибиращи селективно COX-2. Той има значителен антиексудативен и аналгетичен ефект.

Показания: За симптоматично орално лечение на остеоартроза, РА и на болката при остър подагрозен артрит.

Приложение: Таблетките еторикоксиб се поглъщат наведнъж с чаша вода по време на хранене или непосредствено преди него (в последния случай ефектът се проявява по-бързо). Препоръчват се следните ДД за възрастни, приети в 1 прием: при *остеоартроза* – 60 mg; *РА* – 90 mg; *остър подагрозен пристъп* – 120 mg/24 h до 8 дни. При ПНВ не се налага адаптиране на ДД.

Взаимодействия: Еторикоксиб увеличава с 13% INR при комбинирано приложение с варфарин*. Той може да намали ефекта на диуретиките и на ACE инхибиторите особено при ПНВ с УБФ. Комедикацията с ацетилсалицилова киселина или с други НСПВЛ може значително да увеличи честотата на НЛР от страна на СЧТ. Предполага се, че подобно на другите НСПВЛ, комедикацията с такролимус и циклоспорин засилва тяхната нефротоксичност. НСПВЛ намаляват уринната екскреция на литий и увеличават плазмените му нива. Еторикоксиб може да намали бъбречния клирънс на метотрексата и да повиши плазмените му концентрации. Комедикацията с хормонални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, може да увеличи честотата на тромбоемболичните инциденти при жени с повишен риск. Еторикоксиб повишава C_{max} на дигоксина с 33%. Рифампицин е мощен CYP индуктор; едновременно му приложение с еторикоксиб води до понижаване на плазмените му нива с 65% и рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага този COX-2 инхибитор. Мощният CYP инхибитор кетоназол обаче не променя значимо кинетиката на еторикоксиб.

Нежелани реакции: СЧ нарушения (промени в апетита, коремна болка, флатуленция, хиперацидитет, рядко – гастроентерит, диария, епигастралгия, гадене, ксеростомия, езофагит, стомашна или дуоденална язва, colon irritabile синдром, язви на устната кухина, повръщане, перфорации и кръвене от СЧТ главно при ПНВ); депресия, главоболие, замаяност, безсъние, парестезии, сънливост, замъглено зрение, шум в ушите; оток, застойна СН, неспецифични ЕКГ промени, АХ, гръдна болка, мозъчносъдови инциденти; екхимози, оток на лицето, сърбеж, обриви, уртикария; кашлица, диспнея, епистаксис инфекции на ГДП; обратима БН, уринфекции; повишаване на плазмените концентрации на аминотрансферазите, уреята, креатинина, калия, пикочната киселина и креатинфосфокиназата; намаление на хемоглобина, левкоцитите и тромбоцитите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към еторикоксиб или други НСПВЛ (вкл. COX-2 инхибитори), активна язвена болест или кръвене от СЧТ, язвен колит и други възпалителни чревни заболявания; пациенти с прояви на бронхоспазм, остър ринит, полипи; тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин <25 g/l или Child–Plugh индекс ≥10); КК <30 ml/min, тежка степен на застойна СН (III или IV степен по NYHA), бременност, кърмене, деца под 16 г.

PARECOXIB – INN (АТС код: M01AH04)

●**Dynastat®** (Pharmacia Enterprises S.A.) (*не е в наличност*) – прахообразна субстанция 40 mg във флакони с 2 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). ▲ Parecoxib е НСПВЛ от групата *коксибите* (селективни COX-2 инхибитори) с противовъзпалителен и аналгетичен ефект.

Показания: За краткотрайно лечение на възпаление и болка при остеоартрит, РА, постоперативна болка, стоматологични интервенции.

Приложение: Най-често се инжектира еднократно i.m./i.v. в ДД 40 mg. В някои случаи може да се инжектира в доза 40 mg/12 h. Parecoxib е съвместим *in vitro* с физиологичен разтвор, 5% глюкоза и Рингер-лактат. След разтваряне се получава инжекционен разтвор за i.m. или i.v. приложение с концентрация 20 mg/ml, който трябва да се използва *ex tempore*.

Нежелани реакции: коремна болка, диария, гадене, задръжка на течности; по-рядко – СЧ кървене, стенокардни оплаквания, хипертензия. **Противопоказания:** Алергични реакции към НСПВЛ или сулфонамиди, полипи, последните 3 гестационни месеца, кърмене, язвена болест, улцерозен колит, застойна СН, тежка форма на ИБС.

M01AX Други нестероидни противовъзпалителни и антиревматични лекарства

BESTIFLEX JOINT® (NP Pharma) – сашета (оп. 30 бр.). ХД. Всяко саше съдържа: *колагенов хидролизат* – 10 g и витамин С – 200 mg. Колагеновият хидролизат стимулира синтеза на основните компоненти на ставния хрущял – *колаген тип II и протеогликани*. Бестифлекс стави се препоръчва при хора, страдащи от савни заболявания, а също и професионални спортисти. Приема се по 1 саше на ден в продължение на 3–4 мес.

CHONDROITIN SULFATE – INN (АТС код: M01AX25)

●**Structum®** (Pierre Fabre Medicament) – капсули 500 mg (оп. по 12 и 60 бр.). ▼ Хондроитинсулфатната киселина има орална бионаличност 10–20% и t_{max} 240 min. Натрува се предимно в синовиалната течност. Елиминира се главно с фекалиите. ▲ Хондроитинсулфатната киселина е сред важните компоненти на основното вещество на костта и хрущяла. Тя в голяма степен допринася за поддържане на целостта на хрущялния матрикс чрез следните механизми: засилва анаболната активност на хондроцитите, инхибира действието на IL-1, инхибира тъканната еластаза, намалява активността на металопротеазите (колагеназа и др.), допринася за поддържане на синовиалната хомеостаза чрез стимулиране биосинтеза на хиалуронова киселина (имаща важно значение за поддържане на синовиалния вискозитет), проявява антиоксидантни свойства и потиска развитието на възпалителния процес.

Показания: Симптоматично лечение на функционални прояви и болка при остеоартроза.

Приложение: Предписва се на деца над 15 г. и възрастни в ДД 500 mg в 1 прием с 250–300 ml вода. Капсулите се поглъщат цели.

Нежелани реакции: Еритем, уртикария, дерматит, макулопапулозен обрив без или със оток; рядко – гадене, повръщане. **Противопоказания:** Анамнеза за повишена чувствителност към препаратите или някоя от съставките му; деца под 15 г.

FLEX COMPLEX® (Зонафарм ООД) – капсули 450 mg (оп. 60 бр.). ХД за профилактика на дегенеративни процеси в савите, сухожилията и костите. В 1 капсула се съдържат: котешки нокът – 18.5 mg, хиалуронова киселина – 2.5 mg, корен от сладник – 12.5 mg, хондроитин сулфат – 125 mg, глюкозамин – 190 mg, метилсулфонилметан – 50 mg, масло от соя – 37.5 mg, масло от авокадо – 37.5 mg, манганов глюконат – 0.75 mg и натриев борат – 0.5 mg. На възрастни се препоръчва в ДД от 2 до 4 капсули след хранене в продължение на 2 мес.

FLEXODON A® (ЦСЦ Фармасютикъл ЕООД) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. Всяка таблетка съдържа 400 mg глюкозамин сулфат и 200 mg хондроитин сулфат. Продуктът е показан при ПНВ, страдащи от износване на ставния хрущял, а също при пациенти със значителна наднормена т.м. и свръхнатоварване. Flexodon A се прилага по 1 таблетка след хранене 2–3 пъти на ден.

FLEXODON C® ("ЦСЦ Фармасютикъл" ЕООД) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. Всяка таблетка съдържа 500 mg глюкозамин сулфат, 100 mg хондроитин сулфат и 20 mg аскорбинова киселина. Продуктът е показан при ПНВ, страдащи от износване на ставния хрущял, а също при пациенти със значителна наднормена т.м. и свръхнатоварване. Приема се 3 x 1 таблетка на ден *по време на хранене или след него* в продължение на 3 мес. Флексодон С не е заместител на пълноценното хранене.

GLUCOSAMINE – INN (АТС код: M01AX05)

●**Artaxin®** (Bionerica S.A.) – капсули 625 mg (оп. по 10, 60 и 180 бр.). ●**Bonartos®** (Blue Bio Pharmaceuticals Ltd) – филмирани таблетки 1178 mg (оп. по 4, 10, 20, 30, 45, 60 и 90 бр.). ●**Chondrostad®** (Stada Arzneimittel AG) – прах за перорален разтвор 1500 mg сашета (оп. 30 бр.). ●**Dona®** (Rottapharm S.p.A.) – прах, съдържащи 1500 mg *глюкозамин сулфат* в сашета (оп. 20 бр.). ●**Probeven®** (Proenzi s.r.o.) – филмирани таблетки, съдържащи по 750 и 1500 mg *глюкозамин сулфат* (оп. по 8, 10, 12, 14, 38, 30 56 и 60 бр.). ▲ Глюкозаминът е физиологичният *субстрат, участващ в биосинтеза на протеогликани, които осигуряват еластичността на ставния хрущял и го предпазват от разрушаване. Инхибира колагеназата и фосфолипаза A₂ и предотвратява образуването на свободни кислородни радикали*. Прекратява развитието на остеоартрит, увеличава ставната подвижност и облекчава артралгията.

Показания: Остеоартрит на колянната или тазобедрената става, гръбначния стълб, раменната става, ръката, китката, лакътя.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни глюкозамин се назначава по 1500 mg дневно, по време на хранене в продължение на 4 до 12 седмици. Прахчетата се суспендират в 100 до 150 g вода. За 1 г. са нужни 2 до 3 лечебни курса. Препаратът Bonartos се приема по 1 таблетка дневно.

Нежелани реакции: Повръщане, запек, главоболие, обриви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към глюкозамин; остър болков синдром.

NIMESULIDE – INN (ATC код: M01AX17 и M02AA26)

● **AilDone®** („Чайкафарма“ АД) – ефервесцентни таблетки 100 mg (оп. 20 бр.). ● **Ameolin®** (Софарма АД) – таблетки 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Aulin®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – гранули 100 mg в сашета (оп. по 6 и 30 бр.); таблетки 100 mg (оп. по 20 и 30 бр.). ● **Aulin®** (ATC код: M02AA26) (Анджелини Фарма България ЕООД) – гел 3% в туби по 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). ● **Biolin®** (Инбиотех ООД) – таблетки 100 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Coxtral®** (Zentiva k.s.) – таблетки 100 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Enetra®** („Активис“ ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 5, 10, 20 и 30 бр.). ● **Nimed®** (ЦСЦ Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 100 mg (оп. по 3, 6, 15 и 30 бр.). ● **Nimesil®** (Laboratori Guidotti S.p.A. – Menarini Group) – гранули 100 mg в сашета (оп. по 9, 15 и 30 бр.). ▲ Нимезулид е слаб инхибитор на COX-1 и много силен – на COX-2. Потиска левкоцитната функция *in vitro* и *in vivo*. Блокира също металопротеиназната активност на артикуларните хондроцити. Притежава значителен противовъзпалителен и аналгетичен ефект.

Показания: Нимезулид следва да се предписва като лекарство на втори избор за *краткотрайна терапия на остра болка (послеративна болка, дентална, след остри травми) и първична дисменорея*. Ползите от продължителното прилагане на нимезулид за симптоматично лечение на остеоартрит не превишават рисковете и затова тази индикация отпадна още през 2010 г.

Приложение: (1) На възрастни и деца над 15 г. се предписва орално след хранене в доза 100 mg/12 h (сутрин и вечер). МДД е 400 mg. Обикновено нимезулид се приема 3 до 5 дни. *Максималната продължителност на терапията с нимезулид, определена от ЕМА, е 15 дни!* (2) Нимезулидовият гел е показан за симптоматично облекчаване на болка при навяхвания и остри травматични тендинити. Обикновено ивица гел с дължина 6–7 cm (около 3 g) се поставя на тънък слой върху болния участък 2 до 3 пъти на ден. Масажира се до пълната петкутанна абсорбция на гела. Лечението трае 1 до 2 седмици.

Взаимодействия. Нимезулид засилва действието на оралните антикоагуланти и тромбоцитните агреганти и увеличава хеморагичния риск, поради което не се препоръчва комедикация с тях. Нимезулид може да отслаби диуретичния ефект на фуросемид. При комедикация с литиеви препарати или метотрексат се намалява техния клирънс и се повишава токсичността им. Нимезулид може да инхибира CYP2C9 и да повиши плазмените нива на лекарства, субстрати на същия ензим (валсартан, лосартан, варфарин, глимефирид, глипизид, моклобемид, НПСВЛ, розиглитазон, статини, розувастатин, флувастатин, тораземид, фенитоин). Нефротоксичността на циклоспорина нараства при едновременното му приложение с нимезулид.

Нежелани реакции (с честота 5 до 10%): Парене в епигастриума, повдигане и стомашни болки; главоболие, световъртеж, кожни обриви; преждевременно затваряне на ductus arteriosus на плода и риск от развитие на atonia uteri, сравнително рядко – кръвоизливи в СЧТ (които особено при ПНВ изискват обсъждане на хемороиди, чревна полипоза, колоректален карцином), хепатотоксичност. **Противопоказания:** Тежка СН, КК под 30 ml/min, анамнеза за СЧ кръвоизливи, активна или рецидивираща пептична язва, тежки коагулационни нарушения, бременност, лактация, свръхчувствителност към препарат, УЧФ, терапия по-продължителна от 15 дни, деца под 12 г.

STAVEX® (ЗонаФарм ООД) – таблетки 950 mg (оп. 32 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат: глюкозамин сулфат 700 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метилсулфонилметан 100 mg, босвелия (*Extractum Boswellia serrata* – екстракт от тамяново дърво), хиалуронова киселина 3 mg и натриев борат 1 mg. Глюкозаминът поддържа ставния хрущял, хондроитин сулфатът е съставка на съединителната тъкан (необходима за поддържане на структурата и еластичността на ставите), хиалуроновата киселина е основен компонент на съединителната тъкан (подпомагащ задържането на водата в синовиалната течност), босвелията съдържа киселини с мощно противовъзпалително и антиоксидантно действие, метилсулфонилметанът е органично сяра-съдържащо съединение (участващо в образуването на хрущялната тъкан и сухожилията), а натриевият борат е източник на елемента бор (намавящ износването на ставните хрущяли). Ставекс поддържа здравината и еластичността на ставния хрущял. Той *забавя процесите на износване и стареене на ставите*. На възрастни се прилага в *ДД 1 таблетка след хранене*.

M01C Специфични антиревматоидни лекарства

➤ **НСПВЛ** инхибират продукцията на простагландини чрез блокиране на COX-1 и/или COX-2 и *облекчават болката и възпалението* при РА, но не променят хода на заболяването. Използват се diclofenac, ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, meloxicam, celecoxib и др.

➤ **ГКС** (бетаметазон, преднизон, метилпреднизолон и др.) имат силен противовъзпалителен и имunosупресивен ефект, но също не променят хода на РА. *Препоръчват се в началните стадии на заболяването като преход към лечението с БМАРЛ*, тъй като ефектът на последните се развива бавно. ГКС са *подходящи при извънставните форми на РА и в период на екзацербация*.

☞ **БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩИ АНТИРЕВМАТОИДНИ ЛЕКАРСТВА (БМАРЛ)** забавят деструктивните процеси и съхраняват ставната функция при около 70% от болните. Препоръчва се тяхното ранно въвеждане във фармакотерапията на РА (веднага след поставяне на диагнозата). БМАРЛ включват: methotrexate, chloroquine, sulfasalazine, leflunomide, TNF-alfa инхибитори (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab), блокери на В клетъчната ко-стимулация (abatacept), IL-1 блокери (anakinra), IL-6 блокери (tocilizumab), стимулатори на В-лимфоцитната апоптоза (rituximab) и др.

ABATACEPT (вж. гл. L04AA). В комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към други БМАРЛ, включително най-малко един инхибитор на TNF-α.

ADALIMUMAB (вж. гл. L04AB). Свързва се стабилно с TNF-α и предотвратява взаимодействието с p55 и p75 повърхностни клетъчни рецептори, което води до потискане функцията на макрофагите и Т-лимфоцитите.

ANAKINRA (вж. гл. L04AC). Човешки IL-1 рецепторен антагонист. Предназначен за лечение на РА в комбинация с метотрексат при пациенти с неадекватен отговор към монотерпия с метотрексат.

CERTOLIZUMAB PEGOL (вж. гл. L04AB). Представява пегилирано МАВ срещу TNF-alfa.

CHLOROQUINE (вж. гл. P01BA). Антиревматоидният му механизъм на действие е неизяснен. Употребата на хлороквин е ограничена поради увреждане на зрението. *По-малко уврежда зрението hydroxychloroquine**.

ETANERCEPT (вж. гл. L04AB). Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на проинфламаторни цитокини (TNF-α и TNF-β) към техните рецептори. При РА е подходящ както самостоятелно така и в комбинация с метотрексат.

INFLIXIMAB (вж. гл. L04AB). Химерно моноклонално антитяло, високо селективно срещу TNF-α. При РА се прилага под форма на i.v. инфузия.

LEFLUNOMIDE (вж. гл. L04AA). Инхибира дихидрооротат дехидрогеназата, участваща в пиримидиновия синтез. Има антипролиферативен и антиексудативен ефект. Поради имunosупресивната си активност лефлуномид не се препоръчва на пациенти с тежък имунен дефицит. Комедикацията с метотрексат крие хепатотоксичен риск.

METHOTREXATE (вж. гл. L01BA). Противовъзпалителната активност на метотрексат при РА се свързва най-вероятно с повлияване на аденозина и TNF пътищата. Той се прилага заедно с фолиева киселина, за да се намалят НЛР.

RITUXIMAB (вж. гл. L01XC). Свързването на ритуксимаб с CD20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза. Прилага се в комбинация с метотрексат на възрастни с тежък активен РА, които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към други БМАРЛ, вкл. лечение с един или повече инхибитори на TNF. Инфузира се венозно два пъти по 1000 mg през 2 седмици, а по-късно – два пъти годишно.

SULFASALAZINE (вж. гл. A07EC). Метаболизира се до сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина (5-ASA). Вероятно 5-ASA има противовъзпалително действие (потиска активността на NF-κB, функцията на мукозните лимфоцити и макрофаги). По антиревматоидна активност обаче отстъпва на метотрексата.

TOCILIZUMAB* (вж. гл. L04AC). Свързва се с рецептора за IL-6 и инхибира IL-6 сигнализацията, която изпълнява основна роля в патогенезата на РА.

M01CC Пенициламин и подобни препарати

PENICILLAMINE – INN (АТС кодове: M01CC01 и V03AB00)

● **Cuprenil®** (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z.o.o.) – филм-таблетки 250 mg в бутика (оп. 100 бр.). ▼ Представява бета-диметилцистеин с $t_{1/2} > 7$ h. С йоните на медта, живака, оловото, талия и други образува хелатни водноразтворими комплекси, които лесно се екскретират с урината.

Показания: Болест на Уилсон (хепато-лентикуларна дегенерация), цистинурия, цистиноза, отравяне с живак, талий, олово, РА, макроглобулинемия, склеродермия.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При възрастни се приема *орално* в ДД от 125 до 250 mg през първия месец от терапията. След това ДД се повишава през интервали от 4 до 12 седмици с 125 mg до постигане на ремисия. После се преминава на ПД от 500 до 750 mg/24 h (понякога до 1500 mg/24 h). ДД се разделя на 3 до 4 еднакви ЕД. След постигане на ремисия, продължаваща 6 мес. се преминава към постепенно намаляване на ДД със 125 до 250 mg/12 седмици. (2) При деца началната ДД пенициламин не трябва да е по-ниска от 2,5 до 5 mg. Тя може да бъде повишавана постепенно през 4-седмични интервали за период от 90 до 180 дни. Обичайната ПД при деца варира от 15 до 20 mg дневно.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, кожен екзантем, хиперемия на лигавиците, повдигане, главоболие, нефротичен синдром, лимфаденопатия, дефицит на желязо. Тези НЛР изискват намаляване на ДД пенициламин, а в някои случаи – временно прекратяване на терапията.

M02 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ СТАВНА И МУСКУЛНА БОЛКА

M02A Продукти за локално приложение при артралгия и миалгия

M02AA НСПВП за локално приложение

ACECLOFENAC – INN (АТС код: M01AA25) (вж. гл. M01AB)

BENZYDAMINE – INN (АТС код: M02AA05) (вж. гл. A01AD)

DICLOFENAC – INN (АТС код: M02AA15) (вж. гл. M01AB05)

IBUPROFEN – INN (АТС код: M02AA13) (вж. гл. M01AE)

DEEP RELIEF® (АТС код: M02AA00) (The Menthlatum Co Ltd) – дермален гел в алуминиеви туби с вместимост 20, 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.) и дермален гел 50 g в контейнер с помпичка – спрей (оп. 1 бр.). Съдържа 5% ибупрофен и 3% левоментол. Използва се за симптоматично облекчаване на мускулни болки и възпаление при изкълчване, навяхване и спортни травми. Гелът се нанася върху засегнатата кожна повърхност с леки масажирани движения 1 до 3 пъти на ден през интервали не по-кратки от 4 h. За всяка апликация се използва 1 до 4 cm гел.

INDOMETACIN – INN (АТС код: M02AA23) (вж. гл. M01AB)

KETOPROFEN – INN (АТС код: M02AA10) (вж. гл. M01AE)

NAPROXEN – INN (АТС код: M02AA12) (вж. гл. M01AE)

NIMESULIDE – INN (АТС код: M02AA26) (вж. гл. M01AX)

PIROXICAM – INN (АТС код: M02AA07) (вж. гл. M01AC)

M02AB Препарати, съдържащи капсаицин

CAPSIPLAST® EMCA (“Медика” АД, София) – адхезивен ревулзивен пластр с размери 15 x 50 cm и др. (оп. 1 бр.). Съдържа екстракт от лютти чушки и лудо биле. Използва се като ревулзивно и обезболяващо средство при лумбаго, ишиас, натъртване, простуда и др. Отначало болното място се почиства и подсушава. След като се отстрани фолиото, покриващо пластрира, той се фиксира и залепва без гънки чрез леко притискане върху кожата на болния участък. Пластирът се отстранява след 2 или 3 дни, като се хваща за единия ъгъл и бързо се издърпва. При свръхчувствителност към някоя от съставките Capsiplast е противопоказан.

CAPSICUM RENANTOS (АТС код: N01BX04) (Renantos Pharmavertiebsgesellschaft mbH) – крем 0,05% в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). Стандартизиран гъст екстракт от лют пипер. Локално при болка в ходилото и хронична диабетична полиневропатия. Втрива се 2 до 3 пъти на ден в кожата на болезнените области в доза 2 cm крем (съдържащ около 1,1 mg капсациноиди). Лечението продължава до 8 седмици. Продуктът е противопоказан при повишена чувствителност към капсациноиди, увредена кожа. Не се прилага върху лигавици, по време на бременност и кърмене.

M02AC Препарати, съдържащи салицилати

ALGESAL SURACTIVE® (АТС код: M02AC00) (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – крем 40 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.), съдържащ *диетиламиносалицилат*, миртекаин, ацетилов алкохол, лавандула и др. ▲ Притежава локално антиексудативно и местно анестетично действие.

Показаня: Ставни и мускулни болки, разтягане на сухожилия, мускулни крампи, невралгии, радикулит. Има добра перкутанна резорбция и не зацапва дрехите.

Приложение. Кремът се нанася посредством лек масаж върху цялата болезнена повърхност до пълното му резорбиране 2–3 пъти дневно.

Нежелани реакции: Алергични прояви, налагащи прекратяване на лечението. **Противопоказания:** Отворени рани, лигавици, изгаряния; непосредствено преди състезания (може да позитивира допинговите проби).

BENGAY® (McNeil Products Ltd.) – унгвент 50 g в туби (оп. 1 бр.). В 1 g маз има 150 mg *салицилова киселина* и 100 mg ментол. Притежава *ревулзивен ефект*. Показан за симптоматично облекчаване на слаби мускулно-скелетни болки, като засегнатият кожен участък се третира 3 до 4 пъти на ден, леко до пълно попиване на мехлема. Противопоказано е нанасянето на унгвента върху лигавици, наранена или раздразнена кожа.

DEEP HEAT SPRAY (The Menthlatum Company Ltd.) – дермален спрей 150 g в контейнер под налягане (оп. 1 бр.). Съдържа 1.6% метилов никотинат, 5% *хидроксиетилов салицилат*, 1% *метилов салицилат* и 5% *етилов салицилат*. След разклащане се впръсква върху болезния участък от кожата от разстояние 20–30 cm 2 или 3 пъти на ден при бурсит, тендинит, фиброза, ишиас, лумбаго, натъртване.

MOBILAT® (АТС код: M02AC00) (Stada Arzneimittel AG – гел и унгвент по 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа *салицилова киселина*, екстракт от надбъбречна жлеза и др. Има *ревулзивно действие*. Гелът е по-подходящ при навяхвания, контузии, кръвонасядания и разтягане на мускули, а унгвентът – при артрити, тендовагинити, миалгии. Прилагат се локално няколко пъти на ден.

REPARIL – Gel N® (Madus GmbH) – гел в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа 1% *есцин* и 5% *диетиламиносалицилат* с *капиляротонично, противовъзпалително и известно ревулзивно действие*. Показан е при контузии, навяхвания, повърхностни посттравматични хематоми, изкълчвания, миалгии, радикулити, лумбаго, повърхностни флебити. *Втрива се в кожата* на болното място 2–3 пъти на ден, но не по-дълго от 2 седмици. Да се избягва контакт с очите, лигавиците и отворените рани.

REPARIL® Ice-Spray (Madaus, Naturprodukt) – спрей във флакони (оп. 1 бр.). Представява фитопродукт, съдържащ *ментол и камфора с охлаждащ и известен обезболяващ ефект при контузии*. Не губи охлаждащия си ефект дори при високи температури на околната среда. Предотвратява разпространението на подкожни хематоми и появата на синини по кожата. При контузия след като се окаже първа помощ с Reparil Ice-Spray е препоръчително лечението да продължи с гелната форма. Трябва да се избягва контакт на фитопродукта с очите, лигавиците и отворените рани.

TRAUMA ointment cooling® (АТС код: M02AC00) ("Прескрипция" ЕООД) – дермален охлаждащ унгвент в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат: 50 mg метилов салицилат, 15 mg левоментол и 15 mg камфор. *Ревулзивен фитопродукт*, показан при остри увреждания на мускулите, ставите и сухожилията при натъртване, навяхване и изкълчване; ишиас, спиналгия; лумбаго. Прилага се *върху интактна кожа на тънък слой* (МЕД 5 g) три пъти на ден като се масажира. Не се прилага върху лигавици, при свръхчувствителност към съставките, болни от бронхиална астма, деца под 6 г., анамнеза за хеморагична диатеза, тежко УЧФ или УБФ.

TRAUMA ointment warming® (АТС код: M02AC00) ("Прескрипция" ЕООД) – дермален загряващ унгвент в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g мехлем се съдържат: метилов салицилат – 50 mg, терпентиново масло – 50 mg и стандартизиран по отношение съдържанието на алкалоида *капсаицин* гъст екстракт от люти чушки – 9,1 mg.

Показания: Персистиращи последствия от натъртване, навяхване, изкълчване, руптура на мускулни влакна; спиналгия, лумбаго; артралгия; ишиас; епикондилит.

Приложение: Trauma ointment warming трябва да се прилага върху здрава кожа на възрастни и деца над 6 г. МЕД е до 5 g. Мехлемът се прилага 3 до 4 пъти на ден като кожата се масажира. След нанасянето му ръцете се измиват добре. Терапията продължава около 7 дни.

Предупреждение: На фона на съпътстваща антикоагулантна терапия използването на Trauma ointment warming повишава риска от кървене. Продуктът не трябва да се нанася върху лигавици, отворени рани, очите.

Нежелани реакции: Затопляне и парене в областта на приложение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, деца под 6 г.

MO2AX Други препарати за локално приложение при артралгии и миалгии

CARMOLIS® (АТС кодове: M02AX00 и R05X00) (Dr. A. & L. Schmidgall) – перорални капки, дермален разтвор и разтвор за инхалация по 20, 40, 80, 160 и 240 ml в безцветни стъклени бутилки с капкомер (оп. по 1 бр.). В 100 g продукт се съдържа 1720 mg ментол, 860 mg етерични масла (от мащерка, анасон, карамфилово дърво, лавандула, канела, лимон), 172 mg етанолов екстракт от джоджен, 61,55 mg 94% етанол и 35,698 mg дестилирана вода.

Показания: *Перорално* – при СЧ нарушения (гадене, тежест в епигастриума, флатуленция), анорексия, напрегнатост, раздразнителност, смущения в съня, метеоропатия, вегетативни постклимактерични нарушения, болест на пътуването; *per inhalationem* – респираторни инфекции; *per cutaneum* – миалгии, РА, лумбаго, ишиас, сърбеж инсектни ухапвания, главоболие.

Приложение: (1) *Per os* – 10 до 20 k Carmolis се приемат върху бучка захар, с горещ чай или вода 3 до 5 пъти на ден. (2) *Per inhalationem* – 20 k Carmolis се прибавят към гореща вода, след което се вдишават парите. (3) *Per cutaneum* – Carmolis се втрива няколко пъти на ден върху болезненото място. При ухапвания от насекоми засегнатите участъци се намазват с продукта без той да се втрива в кожата.

Противопоказания: Жлъчна обструкция, холецистит, заболявания на черния дроб, язви на СЧТ, деца под 12 г., бременност, в периода на лактация; пациенти с епилепсия, хроничен алкохолизъм или органични мозъчни увреждания. артралгия, невралгия, радикулит, ишиас.

FINALGON® (АТС код: M02AX10) (Boehringer Ingelheim International GmbH) – унгвент в алуминиеви туби 20 g (оп. 1 бр. с апликатор). В 1 g мехлем има 4 mg нонивамид и 25 mg никобоксил, които действат ревулзивно.

Показания: Артрит, ревматични болки в ставите и мускулите, травми, контузии и навяхвания, миалгии, лумбаго; неврит, бурсит, тендовагинит, нарушение на периферното кръвооросване.

Приложение. Финалгон се прилага с помощта на специален апликатор. Количество с размера на грахово зърно се нанася на площ колкото е дланта на пациента. Ефектът се проявява в първите минути, но достига максимума след 20 до 30 min. Той може да се засили като третираният участък се покрие с вълнено платно. В случай, че бъде нанесено голямо

количество унгвент, състоянието може да се подобри като се намаже кожата с потопено в олио памуче. След всяко използване на Finalgon ръцете се измиват с вода и сапун.

Противопоказания: Свръхчувствителност на кожата, възпалена кожа, раневи повърхности.

HUSTAGIL® (Dentinox) – балсам в туби по 45 g (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат: Oleum Thymi 20 mg, Oleum Pini 20 mg, Oleum Eucalypti 20 mg и Oleum Caryophylli 10 mg. ▲ Действа бронхоантисептично, противовъзпалително и отхрачващо.

Показания: Помощно средство при инфекции на ГДП и грип.

Приложение. Балсамът се нанася и леко втрива върху кожата на гърдите и гърба 2 или 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Местен дразнещ ефект, бронхоспазм. **Противопоказания:** Коклюш, бронхиална астма, увредена кожа, повишена чувствителност към някоя от съставките на препарата.

MATSAN DOYCH® („Елфарма“ АД; „Дойч“ ЕООД) – линимент 300 mcg/25 g в туби (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа 300 mcg суха змийска отрова (получена от пепелянка – *Vipera amodytes*) салицилова киселина, прополис (пчелно млечице), гъша мас и др. Притежава ревулзивно и противовъзпалително действие.

Показания: Миозити, тендовагинити, периаартрити, бурсити, ревматоидни и неревматоидни артрити, спортни травми, дископатии и др.

Приложение. Втрива се в кожата на болното място с ръка (без предпазни средства) 2 до 3 пъти на ден. Ръката трябва да извършва леки масажирани движения до пълно попиване на линимента, който трябва да се втрива при стайна температура.

Нежелани реакции: Кожни обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препарата, изгаряния, остри дерматози, деца под 3 г. Matsan Doych не трябва да се прилага върху открити рани и лигавици.

MUCOPLANT EUCALYPTUS Erkaltungs-balsam S® (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – евкалиптов балсам срещу простуда в кафява стъклена банка с вместимост 20, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа 7.5% евкалиптов масло, 7.5% борово масло и 5% камфорово масло.

Показания: Симптоматична терапия на КГДП, кашлица и дрезгав глас.

Приложение: На възрастни и деца над 6 г. се прилага 2–3 пъти през деня и особено вечер преди лягане, като се втрива върху гърдите и гърба на тънък слой; след това се поставя фланелено или вълнено парче или се облича подходящо облекло. Може да се правят и инхалации, като 2 чаени лъжички балсам се разтварят в 500 до 1000 ml вода и парите се вдишват в продължение на 5 до 10 min.

Противопоказания: Бронхиална астма, коклюш, кожни увреждания (изгаряне и др), деца по 6 г.

OLEUM CAMPHORATUM 10% – течност. Предписва се в комбинация с други ревулзивни средства. Влиза в състава на камфоровия спирт – **Spiritus camphoratus**.

OLEUM SINAPIS – течност. Получава се от семената на растението *Brassica nigra*. Използва се като *ревулзивно средство* под форма на 1–2% мази. Влиза в състава на синапения спирт – **Spiritus Sinapis**, който има подобно приложение.

OLEUM TEREBINTHINAE RECTIFICATUM – течност. Получава се от борова смола. Главната му съставка е хидрираният въглеводород – алфа-пинен. Прилага се външно като ревулзивно средство под форма на различни мази при невралгии, миозити, лумбоишалгии, ревматизъм. Понякога се инхалира (10–20 k във вряла вода) при гнилостни бронхити и бронхиектазии.

SEMEN SINAPIS NIGRAE (АТС код: M02AX00)

● **Sinapis nigrae semen** (СД „Шаркови“) – растителна дрога 50 g в хартиен плик (оп. 1 бр.). ● **Sinapis nigrae semen** (ЕТ „Билек“) – растителна дрога по 50, 80 и 120 g в хартиен плик (оп. по 1 бр.).

Семената от черен синап имат силен *ревулзивен ефект*, който се дължи на наличието (до 7%) на тиогликозида *синигрин*. Прилагат се външно под форма на лапи като помощно средство при *КГДП, неврити, лумбаго, ишиас*. Лапите се поставят върху кожата на съответното място, като предизвикват силно зачервяване и затопляне (ревулзивен ефект). При възрастни те се приготвят чрез смесване на равни части синапено брашно (респ. прясно счукани или смелени синапени семена) с обикновено пшеничено брашно. Замесва се гъсто тесто с хладка вода (с температура 35 до 40 °C) и се поставя върху двойно сгъната марля. За деца над 6 г. се постъпва по същия начин, но съотношението синпено към пшеничено брашно е 1:2. При възрастни лапите се задържат на съответното място до 10 min, а при деца до 5 min. По време на престоя лапата леко се повдига и се следи да не се получи силна хиперемия в участъка на въздействие. След отстраняване на лапата кожата се измива с хладка вода и се намазва с мазен крем. Повторно лапа може да се постави най-рано след 4 дни. Дрогата е противопоказана при деца под 6 г.; при пациенти с циркулаторни нарушения, варикозни вени и язви, дерматози, нарушена цялост на кожата. Не се правят синапени лапи в областта на гръбначния стълб и сърцето, лигавиците и в близост до очите.

SPIRITUS CAMPHORATUS (АТС код: M02AX00)

● **Spiritus Camphoratus Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% 100 ml (= 80 g) в пластмасови или стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Camphoratus Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% от 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Camphoratus Kupro®**

(„Купро 94“ ООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). Ревулзивно средство (особено в педиатрията) при КГДП и други простудни заболявания.

SPIRITUS LAVANDULAE (АТС кодове: D011AX00 и M02AX00)

● **Spiritus Lavandulae Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Kupro®** („Купро 94“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Toni M®** („Тони М“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae VT®** („Бета Фарма“ АД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). *Продуктите съдържат 1 част Oleum Lavandulae, 25 части Sp. Vini 90% и 70 части Sp. Vini 70%. Имат ревулзивно, вазодилатативно и слабо седативно действие. Показани са при главоболие, мигрена (чрез фрикции), повишена нервна възбудимост. Прилагат се външно 1–2 пъти на ден.*

SPIRITUS MENTHOLI (АТС кодове: D011AX00 и M02AX00)

● **Spiritus Mentholi Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Kupro®** („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Toni M®** („Тони М“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi VT®** („Бета Фарма“ АД) – дермален разтвор 1% по 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). Ментолът е основната фармакологично активна съставка на ментовото масло. При втриване в кожата той дразни нервните окончания и проявява локален анестетичен, слаб антисептичен и охлаждащ ефект. Ментоловият спирт се предписва за външна апликация 1–3 пъти на ден при невралгия, миалгия, артралгия, сърбящи дерматози, ухапвания от насекоми.

TRAUMAPLANT® (АТС код: M02AX10) (Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH) – дермален крем 10% в алуминиеви туби по 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем се съдържат 100 mg пресен течен сок от стръковете на черен оман (*Succus recens liquidum Herbae Sumphiti*), извлечен с 30% етанол. Фитопроductът съдържа: алантонин, розмаринова киселина и холин. Притежава вазодилатативен, противовъзпалителен, регенеративен и ранозаздравяващ ефект. Кремът прониква през кожата в подлежащите тъкани. Показан при контузия, навяхвания, артралгии, миалгии, трудно заздравяващи рани. Той се нанася в доза от 3 до 10 cm върху болния участък от кожата 1–3 пъти на ден. Интервалите между отделните приложения трябва да са поне 4–5 h. Може да се използва и оклузивна превръзка. Локалната терапия продължава 14 до 21 дни. Няма ограничения за използване на Traumaplant по време на бременност и кърмене.

M03 МИОРЕЛАКСАНТИ

M03A Периферни миорелаксанти (нервно-мускулни блокери)

☞ Периферните миорелаксанти блокират предаването на нервните импулси в мионевралните синапси на напречнонабраздената мускулатура, което се разпространява **десцендентно** – обхваща последователно мускулите на клепачите, на лицето, на шията, на крайниците, на трупа, на корема и накрая междуребрните дихателни мускули и диафрагмата. *Възстановяването на мускулната активност протича в обратен ред.* Нервно-мускулните блокери се прилагат в дози, от които се парализират дихателните мускули, но не се потиска дихателният център. Това изисква използване на командно дишане по време на тяхното действие.

☞ **Недеполяризиращите миорелаксанти** (антидеполяризиращи, респ. конкурентни миорелаксанти или пахикуаре) с основен представител *Tubocurarine** се свързват с N₂-холинорецепторите на постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс и конкурират медиатора ACh. Имат значително по-продължителен ефект в сравнение с деполяризиращите. Техни антагонисти са антихолинестеразните средства.

☞ **Деполяризиращите миорелаксанти** (лептокуаре) с основен представител *Suxamethonium* имат близка структура с медиатора ACh и са негови агонисти. Подобно на ACh те се свързват с N₂-холинорецепторите на сарколемата, но за разлика от него предизвикват не кратка (продължаваща няколко ms), а трайна деполяризация (хипердеполяризационен блок) с продължителност 3 до 5 min. Няма клинично приложими антагонисти.

M03AA Кураре алкалоиди и полусинтетични производни с подобна активност

ALCURONIUM* – INN (АТС код: M03AA01)

● **Alloferin®** (ICN Galenika) – инжекционен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. 50 бр.). ▼ Има t_{1/2} 3 h, а при анурия 16 h, СПП 40% и уринарна екскреция в непроменен вид около 80%. ▲ Алкуроний е полусинтетично производно на алкалоида токсиферин, изолиран от *Strychnos toxifera*. Той се свързва с N₂-холинорецепторите, локализиращи върху постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс и конкурира медиатора ACh. Периферният му миорелаксиращ ефект е два пъти по-силен от този на тубокурарина, но е по-кратък. Предимство на препарата е, че не предизвиква значителна хистаминолиберация. Разхлабването на скелетните мускули се разпространява **десцендентно** – обхваща последователно мускулите на клепачите, лицето, шията, крайниците, трупа, корема, накрая междуребрните дихателни мускули и диафрагмата. Възстановяването на мускулната активност протича в обратен ред.

Показания: По време на наркоза, при тетанус и др.

Приложение: Началната доза алкуроний е 0.25 mg/kg, а повторните поддържащи дози са по 30 mcg/kg венозно. Ефектът се проявява 30 s след венозното въвеждане, но пълна миорелаксация се развива след 2 до 4 min. Миорелаксацият ефект отслабва 20 min след последното инжектиране.

Взаимодействия: При наркоза с енфлуран*, изофлуран, халотан* и метоксифлуран* дозировката на миорелаксанта се намалява с 30% до 50%. Разхлабването на скелетната мускулатура се усилюва при едновременно прилагане на алкуроний с аминоксиди, линкозамиди, полимиксини, фуросемид, общи анестетици.

Нежелани реакции: Бронхоспазм (рядко), артериална хипотония, сърдечни аритмии, асистолия, кожни обриви, СЧ дискомфорт. **Антагонисти** на недеполяризиращите миорелаксанти са антихолинестеразните средства (галантамин, пиридостигмин, неостигмин), Pyridin. **Противопоказания:** Ранна бременност, myasthenia gravis, невъзможност от поддържане на интубирано дишане.

M03AB Холинови производни

SUXAMETHONIUM CHLORIDE – INN (ATC код: M03AB01)

● **Lysthenon®** (Takeda Austria GmbH) – инжекционни разтвори 50 mg/5 ml и 100 mg/5 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.).

▼ Краткотрайният миорелаксиращ ефект (6–8 min) на суксаметония се дължи на бързото му разграждане в организма под влияние на холинестеразите. Хидролизата на суксаметония протича в две фази. През първата фаза под влияние на псевдохолинестеразата се образува сукцинилмонохолин, а след това през втората (6–7 пъти по-продължителна фаза) под влияние на ацетилхолинестеразата и на псевдохолинестеразата сукцинилмонохолинът се хидролизира до янтарна киселина и холин. ▲ След *венозно инжектиране* суксаметоният се натрупва в синапсите на различни мускулни групи и действа като агонист на N₂-холинергичните рецептори, предизвиквайки хипердеполяризация на сарколемата, респ. деполяризационен блок. Галантаминът и другите блокери на холинестеразата не антагонизират ефекта му и дори удължават деполяризационния блок.

Показания: За предизвикване на разхлабване на скелетната мускулатура при краткотрайни операции и болезнени процедури, като трахеална интубация, бронхоскопия, езофагоскопия, репозиция на фрактури и луксации; в хирургичната стоматология и др.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Суксаметоният се прилага *венозно в дози* от 0,1–0,2 mg/kg до 0,5–1 mg/kg. В ниски дози той не повлиява спонтанното дишане. Пълно разхлабване на скелетните мускули, продължаващо 5–8 min, се получава от доза 0,5–1 mg/kg, при което е необходимо апаратно дишане. Средната ЕД суксаметоний при възрастни е 25–75 mg.

Взаимодействия: Няма антагонист. Барбитуровите инжекционни анестетици и прокаин* усилюват ефекта му.

Нежелани реакции: В отделни случаи (1:3000) е възможна увеличена продължителност на миорелаксацията ефект и апнея над 10 min. Причините за удълженото действие на суксаметония са: генетично обусловено наличие на атипична псевдохолинестераза с много ниска активност, понижено ниво на псевдохолинестеразата (поради нарушение на нейния синтез например при чернодробни заболявания), кумулация на препарата при бъбречни заболявания във връзка с недостатъчното му елиминиране с урината, хипокалиемия. Повторните инжектирания на препарата понякога водят до брадикардия, екстрасистолия и други ритмни нарушения на сърдечната дейност (дори асистолия). Това вероятно се дължи на стимулиране на холинергичните рецептори в сърцето, тъй като се предотвратява с атропин (0,5 до 1 mg венозно). **Противопоказания:** Myasthenia gravis, тежки анемии, чернодробни заболявания, състояние на хипокалиемия, заболявания, свързани с понижено ниво на псевдохолинестеразата в кръвната плазма.

M03AC Други четвъртични амониеви съединения

ATRACURIUM – INN (ATC код: M03AC04)

● **Tracrium™** (Glaxo Group Ltd) – инжекционен разтвор по 25 mg/2.5 ml и 50 mg/5 ml в ампули (оп. по 5 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. ▲ Atracurium е високоселективен компетитивен нервно-мускулен блокер.

Показания. Използва се като допълнение към общата анестезия, за да се създадат условия за извършване на ендотрахеална интубация и за релаксиране на скелетните мускули по време на операция или контролирана вентилация.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Atracurium се въвежда струйно венозно или под форма на продължителна i.v. инфузия. Инжектиран венозно в доза от 0.3 до 0.6 mg/kg на *възрастни*, осигурява адекватна миорелаксация в продължение на 15 до 35 min. При големи хирургически операции миорелаксацият ефект на препарата се поддържа чрез венозна инфузия в доза от 0.3 до 0.6 mg/kg/h. Atracurium е подходящ и по време на кардиопулмонален байпас. Индуцираната хипотермия до т. т. 25–26 °C обаче намалява скоростта на неговото инактивиране, поради което при тези ниски температури пълен нервно-мускулен блок обикновено се поддържа с половината от началната скорост на инфузия. При пациентите с клинично проявени ССЗ началната доза на Tracrium се въвежда венозно за повече от 60 s.

Взаимодействия: Preparatът е *in vitro* съвместим със физиологичен разтвор (в продължение на 24 h); 5% глюкоза (в продължение на 8 h); рингеров разтвор (8 h); 0,18% натриев хлорид и 4% глюкоза (8 h); разтвор на Hartmann (4 h). Предизвиканият от атракуриум нервно-мускулен блок може да бъде задълбочен чрез съпътстваща употреба на инхалационни анестетици (halothane*, isoflurane, enflurane*). Както при всички недеполяризиращи невро-мускулни блокери, силата и/или продължителността на недеполяризиращия невро-мускулен блок може да бъде увеличена в резултат на взаимодействия с антибиотици (аминогликозиди, полимиксини, спектиномицин, тетрациклини, линкозамиди);

ААЛ (пропранолол, калциеви антагонисти, лидокаин, прокаинамид* и хинидин); диуретици (фуросемид, вероятно и манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид*); магнезиев сулфат; кетамин; литиеви соли.

Нежелани реакции: Прилив на кръв към кожата, лека преходна хипотензия или бронхоспазм (поради хистаминолиберация), много рядко – анафилактични реакции.

CISATRACURIUM – INN (АТС код: M03AC11)

● **Cisaxa®** ("Чайкафарма" АД) – разтвор по 5 mg/2.5 ml, 10 mg/5 ml и 20 mg/10 ml в стъклени ампули (оп. по 5 бр.).

▲ Цисатракуриум е недеполяризиращ бензилизохинолинов нервно-мускулен блокер със средна продължителност на действие.

Показания: По време на хирургични и други болезнени процедури (вкл. трахеална интубация) при възрастни и деца, вкл. над 1 мес.

Приложение: (1) Препоръчаната доза цисатракуриум за интубация на възрастни и деца над 1-месечна възраст е 0,15 mg/kg, инжектиран i.v. за до 10 s. При тази дозировка се създават добри условия за интубация 120 s след въвеждане на цисатракуриум при анестезия с пропофол. (2) При възрастни пациенти в интензивно отделение цисатракуриум се въвежда венозно чрез болус инжекция или инфузия. Първоначалната доза е 3 mcg/kg/min (респ. 0.18 mg/kg/h). Средното време за пълно спонтанно възстановяване след дългосрочна (до 6 дни) i.v. инфузия на цисатракуриум е 50 min. Не е необходима промяна в дозировката на този продукт при болни с УЧБ или УБФ.

Взаимодействия: Действието на цисатракуриум се потенцира от енфлуран, иофлуран, десфлуран, халотан, кетамин, аминокликозиди, полимиксини, линкозамиди, пропранолол, калциеви антагонисти, хинидин, прокаинамид, лидокаин, фуросемид, хидрохлоротиазид, манитол, магнезиеви или литиеви соли, ганглиоблокери.

Нежелани реакции: Хипотония, еритем, бронхоспазм, обрив, миопатия, мускулна слабост, бременност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, към атракуриум или бензенсулфонова киселина.

PIPECURONIUM BROMIDE – INN (АТС код: M03AC06)

● **Arduan®** (Gedeon Richter PLC) – субстанция 4 mg в ампули, плюс 2 ml разтворител (оп. 25 бр.). ▼ След i.v. приложение в доза 70 mcg/kg пипекуроний има $t_{1/2\alpha}$ 3,6 min, $t_{1/2\beta}$ 120 min, Vd 300 ml/kg и плазмен клирънс около 2,4 ml/min/kg. Екскретира се с урината в непроменен вид. ▲ Пипекуроний е аминокликозид с продължително конкурентно миорелаксиращо действие. Ефектът му се проявява след 2–4 min и продължава 80–100 min.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Ефективните дози пипекуроний варират от 10 до 100 mcg/kg венозно. Миорелаксацият ефект на пипекуроний, приложен в доза 30–40 mcg/kg, продължава около 25 min, от доза 50 mcg/kg – 30 до 60 min и от 80 до 100 mcg/kg – от 60 до 90 min. При необходимост препаратът се въвежда повторно в дози с 25–30% до 50% по-ниски в сравнение с началната доза. Продължителността на нервно-мускулния блок и времето за възстановяване могат да бъдат удължени при пациенти с БН. При такива пациенти МЕД пипекуроний не трябва да превишава 40 mcg/kg т.м. Обикновено препоръчителните начални дози пипекуроний за интубация и последваща хирургия варират от 80 до 100 mcg/kg i.v. При тези дози се постигат условия за добра до отлична интубация в рамките на 150 до 180 s, като нервно-мускулният блок продължава от 60 до 90 min. ① *Начални дози пипекуроний за хирургия след интубация със суксаметоний.* Препоръчва се доза от 50 mcg/kg. С тази доза миорелаксацията трае от 30 до 60 min. ② *Дози пипекуроний за поддържане на миорелаксацията.* Препоръчват се ПД от 10 до 20 mcg/kg. С тази ПД се удължава адекватната за хирурга миорелаксация от 30 до 60 min. ③ *В случай на комбинирана балансирана анестезия при деца* се препоръчват дози от 80 до 90 mcg/kg т.м. пипекуроний. Тази доза осигурява миорелаксация в продължение на 25 до 30 min. При необходимост миорелаксацията може да бъде удължена с още 25–30 min чрез допълнителни венозно инжектиране на пипекуроний в доза, равна на 1/3 от първоначалната доза. ④ *В случай на комбинирана балансирана анестезия при новородени* се препоръчват дози от 50 до 60 mcg/kg т.м. пипекуроний. Тази доза осигурява миорелаксация в продължение на 25 до 30 min. При необходимост миорелаксацията може да бъде удължена с още 25–30 min чрез допълнителни венозно инжектиране на пипекуроний в доза, равна на 1/3 от първоначалната доза. ⑤ *Нервно-мускулният блок, предизвикан от пипекуроний, се отстранява* с 1–3 mg неостигмин (комбиниран с 0,5 до 1,25 mg атропин) i.v. или с 10 до 30 mg галантамин. Изчерпването на миорелаксацият ефект на пипекуроний се установява чрез мониториране при използване на периферен невростимулатор или посредством обичайни клинични тестове. При нужда антихолинестеразният препарат може да се приложи повторно.

Взаимодействия: Миорелаксацият ефект на пипекуроний се потенцира от инхалационни анестетици, венозни анестетици, фенитоин, високи дози локални анестетици, някои АБС (аминокликозиди, полимиксини, имидазол, метронидазол), диуретици, алфа-блокери, бета-блокери, тиамин, МАОИ, гванетидин*, протамин, калциеви антагонисти, магнезиеви соли, повечето антиаритмични ААЛ (хинидин, лидокаин). Деполяризиращите миорелаксанти (напр. суксаметоний) отслабват действието на конкурентните миорелаксанти.

Нежелани реакции: С честота от 1 до 10% (главно при пациенти, третиран с халотан* или фентанил) – хипотензия, брадикардия; с честота под 1% – предсърдно трептене, миокардна исхемия, тромбоза, хипертензия, камерни екстрасистолы; депресия; хипогликемия, хипокалиемия; мускулна атрофия; анурия; дихателна депресия, диспнея. Пипекуроний не е хистаминолибератор и алергични НЛР (предимно уртикария) са възможни в много редки случаи. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пипекуроний и/или бромиди.

ROCURONIUM BROMIDE – INN (АТС код: M03AC09)

● **Esmeron®** (NV Organon) – инжекционен разтвор 10% във флакони, съдържащи съответно 25 mg/2.5 ml (оп. 10 бр.), 50 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 100 mg/10 ml (оп. 10 бр.) и 250 mg/25 ml (оп. 4 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C,

на тъмно. ▼ Рокуроният има $t_{1/2}$ 97 min и V_d 0,23l/kg. Плазменият му клирънс е 3,9 ml/kg. Не се метаболизира. Екскретира се с урината и жлъчката. При чернодробни заболявания $t_{1/2}$ се удължава до 225 min. ▲ Рокуроният е бързо действащ, интермедиерен недеполяризиращ (конкурентен) нервно-мускулен блокер.

Показания: За улесняване на ендотрахеалната интубация и релаксация на скелетната мускулатура по време на хирургически операции.

Приложение: ① Рокуроният се въвежда i.v. – bolus или инфузионно. След отварянето на ампулата разтворът трябва да се употреби незабавно. Миорелаксацият ефект на препарата се мониторира по отговора при стимулация на улнарния нерв на палеца. Прилагането на рокурониум изисква апаратно дишане. Действието на миорелаксанта се антагонизира от галантамин и други антихолинестеразни средства. За провеждане на ендотрахеална интубация на възрастни i.v. се инжектират 0,6 mg/kg рокуроний. ПД е 0,15 mg/kg. При необходимост от продължителна миорелаксия ПД е 0,075–0,1 mg/kg. ② При деца се приготвя работен разтвор с концентрация 5 mg/ml. На деца до 12 мес. рокуроният се инжектира в доза 0,3 mg/kg i.v., а над 1 г. – 0,6 mg/kg i.v. ПД е 0,1 mg/kg i.v.

Взаимодействия: Доказана е *in vitro* несъвместимост при едновременно въвеждане на рокуроний с диазепам, ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон, хидрокортизон), еритромицин*, ванкомицин, цефазолин, амоксицилин, амфотерицин. Халогенираните общи анестетици, аминоксидите, полипептидни антибиотици, диуретиците и бета-блокери засилват ефекта на рокурония.

Нежелани реакции: Локален сърбеж и еритем, хипотензия, тахикардия, обриви; рядко – анафилактични реакции (свързани с хистаминолиберация). **Противопоказания:** Анамnestични данни за алергични реакции към конкурентни нервно-мускулни блокери, тежки УЧФ, БН, СН.

M03AX Други периферно действащи миорелаксанти, без нервно-мускулни блокери

БОТОХ® (АТС код: M03AX01) (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – лиофилизиран прах за приготвяне на инжекционен разтвор, съдържащ ботулинов токсин тип А съответно 50, 100 или 200 алерган единици/флакон (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Ботулиновият токсин тип А *блокира екзоцитозата на ACh* от пресинаптичните холинергични нервни окончания. Клиничният отговор се проявява 5 до 6 седмици след инжектиране на продукта. Възстановяването след интрамускулно инжектиране на Ботокс настъпва обикновено до 12 седмици след последната апликация. След интрадермално приложение, при което таргет са потните жлези, терапевтичният ефект обикновено продължава около 7,5 мес. след първата инжекция при пациенти, третирани с 50 алерган единици/аксила. При интрадетрузорно инжектиране Ботокс въздейства върху еферентните пътища на детрузорната активност като потиска ацетилхолиновата екзоцитоза. Освен това той може да потисне аферентните невротрансмитери и сетивните нервни пътища.

Показания: (1) *Неврологични нарушения* – огнищна спастичност, свързана с динамичен деформитет тип "конско стъпало" при амбулаторни пациенти с ДЦП на възраст ≥ 2 г.; огнищна спастичност на китката и ръката или на глезена при възрастни след мозъчен инсульт; блефароспазъм, хемифациален спазъм и свързана огнищна дисфония; спастичен тортиколис; облекчаване на симптоми при възрастни с хронична мигрена (главоболие ≥ 15 дни на месец, от които ≤ 8 дни мигренозно) в случай на неадекватен клиничен отговор или при непоносимост към лекарства за профилактика на мигрена. (2) *Нарушения на пикочния мехур* – идиопатичен свръхактивен пикочен мехур със симптоми на incontinentia urinae, позиви и честотата на уриниране при възрастни с неадекватен отговор или непоносимост към М-холинолитичи; уринарна инконтиненция при възрастни с неврогенна свръхактивност на детрузора в резултат на неврогенен пикочен мехур поради субцверикална травма на гръбначния мозък или МС. (3) *Нарушения на кожата и нейните придатъци* – персистираща тежка първична хиперхидроза на аксилите, резистентна на локална терапия.

Приложение: Ботокс трябва да се разтваря само в стерилен физиологичен разтвор, като подходящото количество разредител се изтегли в спринцовка. Продуктът се използва еднократно и неизползваният разтвор се изхвърля. Необходимо е да се спазват подробните указания на производителя (Allergan Pharmaceuticals Ireland) за правилното дозиране и техника на приложение на продукта при различни показания и възрастови групи.

Нежелани реакции (в повечето случаи с транзитoren характер): Слабост на съседните мускули и/или на мускули, отдалечени от мястото на инжектиране; локализирана болка, парестезия, хипостезия, оток, еритем, инфекция, кървене в областта на инжектиране; преходна симптоматична хипотония и синкоп; грипоподобен синдром. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, наличие на инфекции в предлаганото място за инжектиране, уроинфекция (при необходимост от интредетрузорна апликация).

DYSPORT® (АТС код: M03AX01) (Ipsen Biopharm Ltd) – лиофилизирана прахообразна субстанция от 300 и 500 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони с обем 3 ml (оп. по 1 и 2 бр.). *Съхранява се* при температура от 2 до 8 °C. ▼ Dysport е биопродукт, съдържащ 500 U токсин-хемаглутининов комплекс, получен от *Clostridium botulinum* тип А. Една единица (1 U) е равна на интраперитонеалната LD₅₀ за бели мишки. Dysport отначало бързо и активно се свързва с пресинаптичната мембрана на нервно-мускулните синапси. Нарушава калций-зависимите механизми на ацетилхолиновата екзоцитоза и потиска особождаването на ACh, като предизвиква пареза. Тя на свой ред *вероятно стимулира процеса на възстановяване на нервно-мускулното провеждане*, което настъпва постепенно с развитие на нови нервни окончания и осъществяване на техния контакт със сарколемата. Възстановителният процес при експериментални животни продължава около 6 до 8 седмици.

Показания: Като допълнение към физиотерапия за намаляване на спастичността на горен крайник след мозъчен инсульт при възрастни, при които с намаляване на спастичността се очаква да се получи значително подобрение; динамична деформация на стъпалото при амбулаторни пациенти на две или повече години с ДЦП (само в

специализирани болнични центрове); спастичен тортиколис, блефароспазм, лицев хемиспазм или аксиларна хиперхидроза при възрастни.

Приложение: Използват се стерилни игли № 23 или 25. ❶ *Спазм на ръката при възрастни.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Препоръчва се лечението да започне с ЕД 1000 U мускулно през интервали от 12 или 16 седмици. Dysport се инжектира в 5 различни мускула, като ЕД от 1000 U се разпределя по следния начин: BB (m. biceps brachii) – 300 до 400 U, FDP (m. flexor digitorum profundum) – 150 U, FDS (m. flexor digitorum superficialis) – 150 до 250 U, FCU (m. flexor carpi ulnaris) – 150 U и FCR (m. flexor carpi radialis) – 150 U. Местата за i.m. инжектиране трябва да бъдат избрани от стандартните места за локализация при електромиография. Всички мускули с изключение на BB се инжектират на едно място, докато BB трябва да се инжектира на две места. Началната ЕД трябва да се намали при пациенти, чиито избрани мускули са малки и слаби (в този случай BB не трябва да се инжектира), както и на пациенти, на които са предписани много апликации. ❷ *Спастичност при ДЦП.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Започва се с ЕД 20 U/kg, инжектирана по равно в двата прасеца. Ако е засегнат само единия прасец, се използва два пъти по-малка ЕД (10 U/kg). Инжекциите се повтарят през 12 или 16 седмици в същата ЕД. В зависимост от клиничния отговор дозата може да се повиши до 30 U/kg. МЕД е 1000 U. Dysport се инжектира най-често в m. gastrocnemius, но е възможно и в m. soleus или m. tibialis posterior. ❸ *Спастичен тортиколис при ПНВ.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Препоръчителната начална ЕД е 500 U. Тя се разделя и въвежда в двата или трите най-активни мускула на врата. При *ротационен тортиколис* ЕД от 500 U се разпределя чрез инжектиране на 350 U в m. splenius capitis (ипсилатерално на посоката на въртене на глава/шия) и 150 U в m. sternocleidomastoideus (контралатерално на страната на ротация). В посочената ЕД Dysport се инжектира през 12-седмични интервали. ❹ При лечение на *аксиларна хиперхидроза* Dysport се разтваря с 2,5 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 200 U/1 ml. Dysport се инжектира интрадермално на 10 предварително определени места за всяка аксила. Разстоянието между две точки на инжектиране не трябва да е по-голямо от 2,5 cm. Максималният ефект се проявява в рамките на две седмици. При повече от случаите еднократното инжектиране на 100 U Dysport във всяка аксила потиска потната секреция за около 48 седмици.

Нежелани реакции: Невралгична амиотрофия, сърбеж, кожни обриви, обща слабост, грипоподобни симптоми, болка със или без посиняване в областта на инжектиране, дисфагия, диария, инконтиненция. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към който и да е компонент на Dysport.

VISTABEL® (АТC код: M03AX01) (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ ботулинов невротоксин тип А 50 алерган U в стъклен флакон (оп. 1 бр.).

Показания: За временно подобряване на умерено до силно изразени *вертикални бръчки между веждите*, които се виждат при намръщване при възрастни под 65 г. (ако изразеността на тези бръчки има важно психологическо въздействие върху пациента).

Приложение: След добавяне на 1,25 ml физиологичен разтвор във флакона се получават разтвор с концентрация 4 allergan U/0,1 ml („Allergan” идва от наименованието на фирмата). Вистабел трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация и опит. Продуктът се използва само за един сеанс от инжекция (и) на пациент. Неизползваният продукт се изхвърля по съответен начин. Вистабел *не трябва да бъде инжектиран в кръвоносен съд*. Препоръчителният инжекционен обем е 0,1 ml мускулно. Той се инжектира в тази доза на *пет места*: 2 инжекции в m. corrugator на двете вежди и 1 инжекция в m. procerus до сумарна доза 20 allergan U.

Противопоказания: Свръхчувствителност към ботулиновия невротоксин, myasthenia gravis, синдром на Ламбърт-Итън, наличие на инфекции в местата за инжектиране.

XEOMIN LD (АТC код: M03AX01)

• **Xeomin® 50 LD₅₀** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 50 LD₅₀ единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* във флакони (оп. по 2, 3 и 6 бр.). • **Xeomin® 100 LD₅₀** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 100 LD₅₀ единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* във флакони (оп. по 2, 3 и 6 бр.). • **Xeomin®** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони, съдържащ 200 единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). Показан за симптоматична локална интрамускулна терапия на блефароспазм, спастичен тортиколис и спастичност на ръцете след инсулт при възрастни.

M03B Централно действащи миорелаксанти

M03BX Други централно действащи миорелаксанти

BACLOFEN – INN (АТC код: M03BX01)

• **Baclofen Polpharma®** (Pharmaceuticals Works Polpharma S.A.) – таблетки по 10 и 25 mg (оп. 50 бр.). ▲ Представлява производно на ГАМК (GABA). Агонист е на пресинаптичните GABA_A-рецептори, поради което *блокира пресинаптичния калциев инфлукс*. Инхибира моно- и полисинаптичните спинални рефлексии. *Понижава патологично повишения тонус на паравертебралните мускули*, намалява ригидността и премахва болката.

Показания: МС, гръбначномозъчни увреждания от различно естество (sclerosis lateralis amyotrophica, paraplegia traumatica, syringomyelia, myelitis transversalis), придружен от спастично повишен мускулен тонус и спиналгия, ДЦП.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При *възрастни* обикновено терапията стартира с 5 mg/8 h орално *по време на хранене*. През три дни ДД се увеличава с 5 mg до достигане на оптимален ефект, за който в повечето случаи се изисква ДД от 30 до 75 mg. МДД баклофен *а възрастни* е 100 mg. При ПНВ дозата трябва да се повишава с особено голямо внимание поради висок риск от проява на НЛР. При болни в УБФ баклофен се прилага обикновено в ДД 5 mg. (2) При *деца* се започва с много ниска ДД ($\approx 0.3 \text{ mg/kg}$), разделена най-често в четири ЕД. След това постепенно през 3–5 дни ДД се повишава до достигане на индивидуалната оптимална доза, която варира от 0.75 до 2 mg/kg/24 h, разделена в 4 ЕД. МДД баклофен *за деца под 8 г.* е 40 mg, *а за деца над 8 г.* е 60 mg. Лечението с този продукт се спира постепенно.

Взаимодействия: Баклофен потенцира действието на хипнотици, анксиолитици, морфиномиметици, алкохол. ТЦА може да потенцират действието на баклофен и да доведат до значително отслабване на мускулния тонус. Комедикацията с АХЛ потенцира тяхния ефект. Баклофен отслабва ефекта на АЕЛ.

Нежелани реакции: Замаяност, седация, сомнолентност, нарушена концентрация на вниманието, състояние на объркване, тремор, атаксия, депресия, мускулни крампи, миалгия, потискане на дихателната функция, понижаване на сърдечния дебит, нистагъм, ксеростомия, понякога хиперхидроза, нарушения в акомодацията, еректилна дисфункция, *retentio urinae* (при ДХП), гадене, повръщане, диария, полиурия, парестезии по крайниците, рядко – еуфория и/или халюцинации (при внезапно спиране на лечението главно при болни със смущения в мозъчното кръвоснабдяване или при пациенти, приемащи леводопа-съдържащи лекарства). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към баклофен, пептична язва, белодробна недостатъчност, епилепсия, миастения.

TETRAZEPAM – INN (АТС код: M03BX07)

● **Tetrazepam – MIP®** (Chephasaar GmbH) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ▲ Тетразепам е бензодиазепиново производно с $t_{1/2}$ 20 h. Активира пресинаптичното задържане в ЦНС, повлиявайки GABA-ергичните синапси. Има значителен бързо проявяващ се централен миорелаксиращ ефект и сравнително по-слаб анксиолитичен (психоседативен ефект).

Показания: Ефективен е при *мускулни контрактури*, свързани с цервикалгия, лумбаго, ишиас, спортни и други травми; спастични състояния на скелетната мускулатура, предизвикани от интрацеребрални лезии на пирамидните пътища (напр. след инсулт, тумори, травми), МС, спинални лезии.

Приложение: Предписва се *орално* в продължение на 2–12 мес. Обикновено се назначава по 50 до 200 mg/24 h. ДД се приема *еднократно вечер*. МДД е 400 mg. Лечението се прекратява чрез постепенно намаляване на ДД.

Нежелани реакции: Отслабване на вниманието, сомнолентност през първите седмици на лечението и при повишаване на ДД; потенциране действието на средства, потискащи ЦНС (вкл. алкохол); рядко – кожни обриви.

TIZANIDINE – INN (АТС код: M03BX02)

● **Musant®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 2 mg (оп. по 28, 30, 90, 100 и 120 бр.). ● **Tizanidine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 15, 20, 30, 50, 100, 120 и 500 бр.). ▲ *Стимулира пресинаптичните α_2 -рецептори в гръбначния мозък и инхибира екзоцитозта на възбудно действащи аминокиселини.*

Показания: Спастични прояви, свързани с МС или гръбначно мозъчно увреждане.

Приложение: Тизанидин се прилага орално в доза 2 mg, която се увеличава с по 2 mg през интервали не по-малки от 3 или 4 дни. МЕД е 12 mg. Оптималната ДД обикновено варира от 12 до 24 mg, разделена в 3 до 4. МДД е 36 mg. При необходимост от прекратяване на лечението ДД се понижава постепенно.

Противопоказания: Значително УЧФ и едновременна терапия със силни инхибитори на CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин).

TOLPERIZONE – INN (АТС код: M03BX04)

● **Mydocalm®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Избирателно потиска импулсите, преминаващи по каудалната част на ретикуларната формация и *понижава патологично повишения тонус на скелетната мускулатура*. Проявява още директен съдоразширяващ ефект.

Показания: Симптоматична терапия на спастичност след мозъчен инсулт при възрастни.

Приложение: *Орално* се назначава по 50–100 mg 2–3 пъти дневно. МДД 450 mg. След получаване на терапевтичен ефект се продължава с по-ниски дози. Терапията с мидокалм се спира постепенно.

Нежелани реакции: Мускулна слабост, астения, главоболие, нарушения на съня, сънливост, хипотония, анорексия, гадене, повръщане, болки в коремата област; редки – обриви, алергичен дерматит, хиперхидроза, сърбеж, елистагсис, тахикардия, хипербилирубинемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, *myasthenia gravis*, бременност, кърмене.

M03C Директно действащи миорелаксанти

M03CA Дантролен и производни

DANTROLENE – INN (АТС код: M03CA01)

● **Dantrium®** (USA) – прахообразна субстанция 20 mg; капсули по 25, 50 и 100 mg. ▲ Дантролен действа директно върху скелетните мускули като потиска освобождаването на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум. По този начин се предотвратява активирането на острият катаболитни процеси, свързани с малигнената хипертермия, вкл. малигнен невролептичен синдром.

Показания: Малигнена хипертермия, наблюдавана понякога (по-често при лица с миопатии) при анестезия с мощни въглеродородни инхалационни анестетици (халотан*, енфлуран*, изофлуран, севофлуран) и суксаметоний; малигнен невролептичен синдром; контрактури на скелетната мускулатура, свързани с увреждане на главния или гръбначния мозък; МС; ДЦП.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) С профилактична цел на деца и възрастни дантролен се прилага орално в ДД от 4 до 8 mg/kg, разделени на 4 ЕД. Предоперативната профилактика започва 24–48 h преди оперативното лечение, като последната доза се приема 3 до 4 h преди самата операция. (2) При *малигнената хипертермия* (която вероятно е генетично детерминирана) настъпва внезапно ексцесивно освобождаване на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум, последвано от контракция на скелетните мускули, рабдомиолиза (разграждане на скелетни мускули, свързано с уринна екскреция на миоглобин) и състояние на свръхповишен метаболизъм. Кислородната консумация нараства до три пъти в сравнение с нормата и т.т. се повишава с 1 °C/5 min, като може да достигне ≥43 °C. В такива случаи Dantrolene се въвежда венозно (1 mg/kg/10 min; сумарната максимална доза е 10 mg/kg). ED₅₀ е 2,5 mg/kg i.v. След това се преминава на р.о. терапия. Използват се още допаминови агонисти (напр. Bromocriptine), рехидратация и седация с бензодиазепини. При ДЦП дантролен редуцира спастичността на скелетните мускули. В този случай обикновено е започва с доза 1 mg/kg/24 h, разделена в два приема. МДД за деца с ДЦП е 12 mg/kg/24 h. Тя се достига чрез постепенно повишаване на ДД през 7-дневни интервали.

Нежелани реакции: Сънливост, замаяност, умора, кожни обриви, лека диария, гадене, повръщане, мускулна слабост, перикардит, главоболие, депресия, зрителни нарушения, дихателна депресия, гърчове, хепатит.

Противопоказания: Активен хепатит, свръхчувствителност към дантролен.

M04 АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА

M04A Антиподагрозни лекарства

☞ Под влияние на ензима *ксантиноксидаза* пурините се окисляват през хипоксантин и ксантин до пикочна киселина, която е слабо разтворима и при развитие на *подагра* се отлага в тъканите под форма на кристален мононатриев урат. За разлика от животните човек няма уриказата, окисляваща пикочната киселина до добре разтворимия алантоин. При ниски температури разтворимостта на мононатриевия урат значително отслабва и той може да изкристализира лесно в ушните миди, пръстите на краката и ръцете. Уратите изкристализират още в бъбречния паренхим (уратна нефролитиаза), в ставите, периартикуларните тъкани и подкожната тъкан, където при *хроничната форма* на заболяването се образуват депа, наречени тофи. При подагра трябва да се избягват лекарства (тиазидни диуретици, ацетилсалицилова киселина в ниски дози, меркаптопурин, пиазинамид*) и храни (богати на животински белтъци), които могат да влошат нейното развитие. Кофеин-съдържащите напитки (кафе, кола, чай) не влошават хода на подагратата.

M04AA Лекарства, инхибиращи образуването на пикочна киселина (урикостатици)

ALLOPURINOL – INN (АТС код: M04AA01)

● **Aldogra®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 100, 200 и 300 mg (оп. по 20, 28, 30, 50 и 60 бр.).
● **Lodiric®** (Sandoz d.d.) – таблетки по 100 и 300 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Milurit®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 100 mg (оп. 50 бр.). ▲ *Потиска ксантиноксидазата*. Блокира разграждането на ксантина и хипоксантина до пикочна киселина. При хронична подагра може да подобри нарушения баланс на пикочна киселина, а при засилен клетъчен разпад в резултат на цитостатична терапия алопуринолът поддържа серумното ниво на пикочната киселина на ниски стойности.

Показания: Хронична подагра, вторична хиперурикемия (напр. при цитостатична терапия) и уратна литиаза.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3/L4.

Приложение: Предписва се *орално след хранене* от 50 до 100 mg 2–4 пъти на ден. При БН дозировката на препаратите се определя в зависимост от КК. По време на лечението се приемат поне 2 литра течности на ден.

Нежелани реакции: Повръщане, коремни колики, кожен еритем, преходно повишаване плазмените нива на алкалната фосфатаза и на трансминазите; по-рядко – интерстициален нефрит и хепатит; изключително рядко – ангиоимунобластна лимфаденопатия, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, артралгия, хиперпирексия, атаксия, световъртеж, главоболие, сънливост, депресия, зрителни нарушения, катаракта, стоматит, импотенция, алопеция, хиперлипидемия, АХ, гинекомастия, хематурия, уремия. По време на лечение с алопуринол се препоръчва приемане най-малко на 2000 ml/24 h течности и контролиране на диурезата. **Противопоказания:** Бъбречна и ЧН.

FEBUXOSTAT – INN (АТС код: M04AA03)

● **Adenuric®** (Ipsen Manufacturing Ireland Ltd.) – филмирани таблетки по 80 и 120 mg (оп. по 28 бр.). ▲ *Потиска реабсорбцията на пикочна киселина в бъбречните тубули*. Освен това намалява синтеза на пурини. Проявява хипоурикемичен и урикозуричен ефект.

Показания: Подагра и хиперурикемия (латентна, първична, вторична).

Приложение: Лечението започва с 80 или 120 mg един път на ден, със или без храна.

Нежелани реакции: Кожни обриви и диария, изискващи спиране на лечението; гадене, понижен апетит, замаяност, сънливост, главоболие, загуба на либидо, еректилна дисфункция, ксеростомия, инфекции на ГДП, ритъмни нарушения, холелитиаза. **Противопоказания:** Нефролитиаза, хиперуриемия >700 mg/24 h; подагра, свързана със заболяване на кръвта; КК <20 ml/min; бременност, лактация, деца.

M04AB Лекарства, засилващи уратната уринна екскреция (урикозурици)

LESINURAD – INN (АТС код: M04AB05)

● **Zurampic®** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10, 28, 30 и 100 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Инхибира реабсорбцията на пикочна киселина в бъбречните тубули, посредством селективно блокиране на URAT1 транспортера.

Показания: В комбинация с ксантин-оксидазен инхибитор лезинурад е показан за допълващо лечение на хиперуриемия при възрастни с подагра (със или без туфи), които не са достигнали таргетни серумни нива на пикочна киселина при монотерапия с инхибитор на ксантиноксидазата.

Приложение: По 200 mg на ден в 1 орален прием. Тази е и МДД лезинурад. Не е необходима корекция на ДД при умерено УБФ (или УЧФ).

Нежелани реакции: Грипоподобни симптоми, дехидратация, главоболие, ГЕРБ, БН, хиперкреатининемия, нефролитиаза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, болни с туморолитичен синдром, КК < 30 ml/min, болни на диализа или след бъбречна трансплантация.

PROBENECID* – INN (АТС код: M04AB01) – таблетки 500 mg. ▼ Има бърза и пълна резорбция в СЧТ и $t_{1/2}$ от 6 до 12 h. ▲ Пробенецид инхибира напълно реабсорбцията на пикочна киселина в проксималните бъбречни тубули, засилва нейната уринна екскреция и понижава плазмените ѝ нива. Той овладява анионния екскреционен механизъм и 2 h след приложението му плазмените концентрации на β -лактамите се повишават поради инхибиция на тубулната им екскреция.

Показания: За хронична терапия на подагра и за удължаване бактерицидния ефект на β -лактамите при лечение на невросифилис, инфекции на малкия таз и гонорея.

Рискова категория за бременност: В

Приложение: На подагрични пациенти с хиперуриемия се предписват 250 mg пробенецид 2 пъти на ден в продължение на 7 дни, след което може да се продължи по апробирани схеми. За повишаване плазмените нива на пеницилините и цефалоспориновите се приема по 250 mg/6 h. При гонорея се приема 1 g пробенецид 30 min преди инжектиране на бензилпеницилин или ампицилин или преди приемане на амоксицилин. При инфекции на малкия таз се инжектират i.m. 2 g цефокситин и веднага еднократно се приема пробенецид в доза 1 g.

Нежелани реакции: Повръщане, гингивит, левкопения, анемия (хемолитична, апластична), чернодробна некроза и уратна нефропатия (вкл. нефролитиаза).

SULFINPYRAZONE – INN (АТС код: M04AB02) – таблетки 100 mg (оп. 100 бр.); филм-таблетки 200 mg (оп. 20 бр.). ▼ Има орална бионаличност 85% и $t_{1/2}$ 2–4 h. Метаболизира се частично в черния дроб. Излъчва се с урината и фекалиите под формата на метаболити и 40% от приложената доза – в непроменен вид. ▲ Сулфинпиразон е производно на урикозуричен метаболит на фенилбутазона (НСПВЛ). Притежава урикозурично и антиагрегантно действие. Засилва излъчването на пикочна киселина чрез инхибиране тубулната реабсорбция на урати. Урикозуричният му ефект продължава около 10 h. Антиагрегантният ефект на сулфинпиразон се дължи на инхибиране синтеза на тромбоксани.

Показания: Подагра.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение: Лечението започва с 50 mg сулфинпиразон 2 пъти дневно. ДД постепенно се повишава до 300–400 mg. Тя се разделя на 3–4 приема.

Взаимодействия: Сулфинпиразон измества СУП, фенитоина и сулфонамидите от плазмените албумини. Инхибира микрозомалните чернодробни ензими и повишава плазмените концентрации на кумариновите антикоагуланти и фенитоина. Потиска тубулната екскреция на пеницилини и салицилати и повишава плазмените им концентрации. При едновременно прилагане със салицилати се намалява урикозуричното действие на сулфинпиразона, като при това нараства улцерогенното действие на салицилатите, респ. хеморагичния риск.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, епигастралгия; по-рядко – СЧ кръвоизливи; кожни обриви, левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия; остра БН. **Противопоказания:** Остри подагрозни пристъпи; язвена болест; тежки УБФ и УЧФ; порфирия; хеморагична диатеза; повишена чувствителност към сулфинпиразон или фенилбутазон*; анамnestични данни за аспиринова астма.

M04AC Антиподагрозни лекарства, неповлияващи уратния метаболизъм

COLCHICINE – INN (АТС код: M04AC01)

● **Colchicum-Dispert®** (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – филм-таблетки 0.5 mg (оп. 25 бр.).
● **Colchimax®** (ELC Group s.r.o.) – филм-таблетки 0.5 mg (оп. по 20, 28, 50, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Колхицин има бърза чревна резорбция, t_{max} 2 h, $t_{1/2}$ 4 h, СПП 32% и enterohepatален кръговрат, допринасящ за неговата СЧ токсичност. Кумулира значително в съединителната тъкан, черния дроб, бъбреците и слезката. Има $t_{1/2}$ 4 h. Метаболизира се частично в черния дроб чрез деацетилиране. Излъчва се предимно с жлъчката и около 20% – с урината. ▲ Колхицин се свързва необратимо с димерите на вътреклетъчния белтък тубулин като по този механизъм той инхибира неговата полимеризация и

формирането на микротубули на левкоцитите. Потиска фагоцитозата на уратните кристали и отслабва възпалителната реакция. Инхибира също биосинтеза на левкотриен В₄. Има антиподагрозен и противовъзпалителен ефект.

Показания: За купиране на острия подагрозен пристъп и профилактика на подагрозен артрит; левкоцитоклазичен васкулит; болест на Bechet; синдром на Sweet; pyoderma gangrenosum; склеродермия; асептични пустулози.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: При остър подагрозен пристъп колхицин се предписва в начална доза 1 mg, след което през 2–3 h се приема по 0.5 mg, докато болката отзвучи или се появи диария и повръщане. За профилактика на подагрозен артрит колхицин се прилага в ДД 1 mg в 1 прием (вечер) или по 0.5–1.5 mg през ден. Курсът на лечение е 3 мес. Колхицин може да се приема едновременно с алопуринол. При левкоцитоклазичен васкулит, болест на Bechet, синдром на Sweet, pyoderma gangrenosum, склеродермия и асептични пустулози колхицин се прилага в доза 0.5–0.6 mg 2 пъти дневно. При продължителна колхицинова терапия е необходимо периодично мониториране ПМК.

Нежелани реакции: Диария, гадене, повръщане, болки в корема; уртикария, кожни обриви; при продължително прилагане – алоpecia, левкопения, агранулоцитоза, неутропения, тромбоцитопения, периферни неврити, миопатия, азооспермия. При остра интоксикация с колхицин (ДД > 10 mg) се наблюдава пареща болка в гърлото, повръщане, болки в корема, диария (понякога с примеси на кръв), тахипнея, левкоцитоза, олигурия, хематурия, остра БН. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към колхицин и колхамин, бременност, тежка бъбречна и ЧН.

M05 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

M05B Лекарства, повлияващи структурата и минерализацията на костите

M05BA Бифосфонати

ALENDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA04)

● **Alendronat Actavis®** (Actavis Nordic A/S) – таблетки 70 mg (оп. по 2, 4, 8, 12, 30 и 40 бр.). ● **Alendronic acid Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки 70 mg (оп. по 2, 4 и 12 бр.). ● **Bonasol once weekly*** (Xeolas Pharmaceuticals Ltd) – перорален разтвор 70 mg/100 ml в бутилки (оп. по 1, 2, 4 и 12 бр.). ● **Forosa®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки 70 mg (оп. по 2, 4, 6, 8 и 12 бр.). ● **Fosamax OW®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки 70 mg (оп. по 2 и 4 бр.). ● **Fosunate®** („Чайкафарма“ АД) – филмирани таблетки 70 mg (оп. 4 бр.). ● **Instrel®** (Netapharm Arzneimittel GmbH) – таблетки 70 mg (оп. по 4, 12, 24 и 28 бр.). ● **Lindron®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Steovess®** (Takeda GmbH) – ефервесцентни таблетки 70 mg (оп. по 4, 12 и 24 бр.). ● **Tevanate®** (Тева Фармасютикс България ЕООД) – таблетки 70 mg (оп. по 4, 8, 12 и 40 бр.). ▲ Алендроновата киселина потиска костната резорбция чрез намаляване активността на остеокластите. В резултат образуването на костна тъкан започва временно да превишава резорбцията и се постига умерено увеличаване на костната маса и плътност.

Показания: Постклимактерична остеопороза, болест на Пейджет, хиперкалциемия при малигнени тумори, фармакогенна остеопороза.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се орално в доза 70 mg/7 дни. Приемането на таблетката се осъществява ≥ 30 min преди първото приемане на храна за съответния ден, ≥ 200 ml с обикновена (чешмяна) вода в изправено положение на пациента. Други течности (вкл. минерална вода, кафе, чай или сок), храната и някои лекарства намаляват чревната абсорбция на бифосфонати. Когато лечението се провежда Lindron, той се приема при същите изисквания, но в доза 10 mg на всеки ден. Необходимостта от по-нататъшно лечение с алендронат се преценява въз основа на ползите и рисковете от неговото приложение особено след употреба ≥ 5 г. Не се прилага на пациенти, които не могат да останат в изправено или седнало положение в продължение на 30 min.

Взаимодействия: При едновременно приемане на алендроновата киселина с храни и/или лекарства, съдържащи Ca²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺ и други двувалентни катиони се образуват нерезорбируеми комплекси, намаляващи оралната бионаличност на препарата. Това може да се предотврати, ако интервалът между приема на алендронат и приемането на посочените лекарства и храни е 2–3 h.

Нежелани реакции: Епигастралгия, еритем, кожни обриви, миалгия, по-рядко – констипация/диария, метеоризъм, дисфагия, язви на хранопровода; главоболие, асимптоматична хипокалциемия, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Хипокалциемия; свръхчувствителност към алендронат; тежки УЧФ, КК < 35 ml/min, развитие на склерит. Не се препоръчва прилагане на препарата на деца и по време на бременност и лактация.

CLODRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA02)

● **Bonefos®** (Bayer Schering Pharma OY) – концентрат за i.v. инфузия 300 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.). ● **Ostac®** (Рош България ЕООД) – филм-таблетки 520 mg (оп. 30 бр.); концентрат за i.v. инфузия в ампули 300 mg/10 ml (оп. 5 бр.). ▲ Клодроновата киселина потиска активността на остеокластите и инхибира костната резорбция.

Показания: Остеолиза и хиперкалциемия при малигнени тумори, вкл. при метастази.

Приложение: Венозно капково се въвежда от 3 до 5 mg/kg/24 h в продължение на 3 до 5 дни. Орално се назначава в ДД от 1,6 до 3,2 g в продължение на няколко месеца до 2 г. ДД от 1,6 g трябва да се приема еднократно, сутрин на гладно с чаша вода. Ако има втори прием, той трябва да е между храненията, повече от 2 h след или 30 min преди хранене.

Нежелани реакции: Гадене, остра БН (при bolus i.v. апликация). **Противопоказания:** Нарушена БФ, развитие на склерит.

IBANDRONIC ACID – INN (ATC код: M05BA06)

● **Baxogar®** (Pharmathen S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Bonefurbit®** (Laboratorios Liconsa S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Bonviva®** (Рош България ЕООД) – филм-таблетки с депо-ефект 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.) и 2,5 mg (оп. по 28 и 84 бр.); разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1, 2 и 4 бр.). ● **Etanorden®** (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Ibandronic acid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 2 mg/2 ml в стълен флакон (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 3 mg/3 ml (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Ibandronic acid Mylan®** (Generics Ltd.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 6 и 12 бр.). ● **Ibandronic acid Sandoz®** (Sandoz d.d.) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1, 2, 4 и 5 бр.) и концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). ● **Ibandronic acid Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 6, 9 и 12 бр.). ● **Ibandronic acid Synthon®** (Synthon BV) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 7, 10 и 14 бр.). ● **Ibandronic acid Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1 бр.) и концентрат за инфузионен разтвор 2 mg/2 ml (оп. по 1 бр.) и 6 mg/6 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Ibodria®** (Чайкафарма АД) – концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml в стълен флакон (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 3 mg/3 ml (оп. 1 бр.). ● **Ivadron®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 3 mg/3 ml (оп. по 1 и 4 бр.); филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Kefort®** (Laboratorios Linconsa, S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Licobondrat®** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Osbonelle®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 и 30 бр.). ● **Ossica®** (Gedeon Richter PLC) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml (оп. по 1 и 5 бр.); филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Quodixor®** (Alvogen IPCo S.àr.l.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ▼ МПК от 246 ng/ml се измерва след еднократна венозна инжекция на 2 mg ибандронова киселина и 328 ng/ml – след еднократна двучасова инфузия на 6 mg. Ибандроновата киселина се отличава с висок афинитет към костната тъкан. Има СПП 85–87%. Тя се екскретира непроменена с урината. ▲ Потиска активността на остеокластите и предизвиква прогресивно натрупването на костната маса. Понижава честотата на фрактурите при жени в постменопаузата.

Показания: Тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без костни метастази; профилактика и лечение на остеопороза при жени в постменопауза.

Приложение: (1) За профилактика и лечение на остеопороза при жени в постменопауза препоръчаната доза е 150 mg месечно. Филм-таблетката се према сутрин след гладуване през нощта поне 6 h и 1 h преди първия прием за деня на храна или някаква напитка (с изключение на вода), респ. 1 h преди приемане на друго лекарство или ХД (вкл. калциев препарат). Таблетката се поглъща цяла с около 250 ml чиста вода в седнало или изправено положение на тялото, като пациентката не трябва да ляга в следващите 60 min. Таблетката не трябва да се дъвче или смуче поради възможност от орофарингеално разявяване. *Чистата вода (не минералната) е единствената течност, която може да се приема с ибандронова киселина. При недостатъчен прем с диетата, пациентките трябва да получават допълнително калций и/или витамин D. Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преценява въз основа на ползите и потенциалните рискове при всеки отделен случай, особено след ≥ 5 г. на употреба. (2)* Препоръчаната доза за профилактиране на скелетни събития при пациентки с РМЖ и костни метастази е 6 mg чрез инфузия в продължение на най-малко на 15 min, която се прилага през 3 до 4 седмици. Съдържанието на флаконите трябва да се добави към 100 ml физиологичен разтвор или към 100 ml 5% разтвор на глюкоза. (3) Тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без костни метастази. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат адекватно рехидратирани с физиологичен разтвор. Концентрираният разтвор се добавя към 500 ml физиологичен разтвор или 500 ml 5% разтвор на глюкоза и се инфузира венозно в продължение на повече от 120 min. При пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин коригиран серумен калций ≥3 mmol/l или ≥12 mg/dl) еднократната инфузионна доза е 4 mg. При проявена хиперкалциемия (албумин коригиран серумен калций <3 mmol/l или <12 mg/dl) дозата е 2 mg. В повечето случаи повишеното серумено ниво на калций може да бъде понижено до нормална стойност в първите 7 дни на лечението. По време на терапията трябва периодично да се мониторира бъбречната функция, а също плазмените нива на калций, фосфор и магнезий.

Взаимодействия: При комедикация на бифосфонати с аминоксиди е наблюдавана хипомагнезиемия и продължителна хипокалциемия. Оралната бионаличност на ибандроновата киселина намалява с 90%, ако се приема след стандартна закуска в сравнение с бионаличността на гладно. Съществува вероятност лекарства (напр. антиациди) и ХД, съдържащи калций, алуминий, магнезий или желязо да намалят нейната чревна резорбция. При комедикация с НСПВЛ се засилват НЛР от страна на СЧТ.

НЛР при р.о. приложение: СЧ нарушения (дисфагия, повръщане, коремни болки, метеоризъм, диария, ГЕРБ, гастрит, езофагит, езофагеални разявявания или стриктури), ЦНС (замаяване, главоболие), мускулно-скелетна система (спиналгия, миалгия, артралгия), кожни нарушения (обрив). **НЛР при i.v. инфузия:** Фебрилитет, болки по хода на костите, хипокалциемия; рядко – грипозен синдром (повишаване на т.т., студени тръпки, миалгия, артралгия); в единични случаи – бронхоспазм, ангиоедем. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, тежка БН, хипокалциемия, бременност, кърмене, деца, развитие на склерит.

PAMIDRONIC ACID – INN (ATC код: M05BA03)

●**Pamitor®** ("Чайкафарма" АД) – концентрат за инфузионен разтвор 15 mg/1 ml, 30 mg/2 ml, 60 mg/4 ml и 90 mg/6 ml в ампули (оп. по 1 и 4 бр.). ▼ Памидроновата киселина има $t_{1/2}$ 0,8 h и СПП 50%, но този процент се увеличава при хиперкалциемия. ▲ Препаратът е динатриева сол на памидроновата киселина с изразен афинитет към тъканите, богати на калций. Той е мощен *инхибитор на остеокластната костна резорбция*. Потиска отлагането на остеокластните прекурсори в костта, както и тяхната последваща трансформация в зрели остеокласти. Забавя или предотвратява костното метастазиране, действайки предимно при остеолитични метастази.

Показания: Заболявания, свързани с повишена активност на остеокластите, като литични костни метастази, мултиплен миелом, тумориндуцирана хиперкалциемия, болестта на Пейджет, деформираща остеопороза, хиперкалциемия (свързана с малигнен тумор).

Приложение: Субстанцията във флаконите се разтваря *ex tempore* с двойно дестилирана апиrogenна вода (5 ml дестилирана вода/15 mg памидронат). Полученият разтвор има pH от 6 до 7,4. Преди i.v. инфузия той се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза, но не и с разтвори, съдържащи калций. *Скоростта на инфузия* не трябва да превишава 30 mg/2 h, а концентрацията на препарата в инфузионния разтвор не трябва да е по-голяма от 15 mg/125 ml, респ. 30 mg/250 ml или 60 mg/500 ml. Курсовата доза памидронат динатрий i.v. капково се определя индивидуално в зависимост от изходните плазмени нива на калция. Тя варира най-често от 15 до 90 mg. Обикновено курсовата доза се разделя на 2–4 *венозни инфузии* в продължение на 2–4 дни. При пациенти с *тумор-индуцирана хиперкалциемия* (с предимно литични костни метастази и мултиплен миелом) се препоръчват следните ДД памидронат: по 30 mg в два последователни дни или по 15 mg в 4 последователни дни. Максималната курсова доза е 90 mg. Преди започване на лечението болните трябва да се рехидратират с физиологичен разтвор (3 до 6 литра/24 h). При болни с *костни метастази* и *мултиплен миелом* препоръчителната доза е еднократна двучасова инфузия на 90 mg на всеки 4 седмици. При пациенти с *костни метастази без хиперкалциемия* препаратът се назначава по 30 mg/седмично в продължение на 4 седмици, след което се преминава на ПД 30 mg/14 дни. При *болест на Paget* курсовата доза е 180 mg. Тя се разделя на 6 ЕД (по 30 mg/7 дни) или 3 ЕД (по 60 mg/14 дни).

Нежелани реакции: Фебрилитет, грипоподобни явления, абдоминални болки, диария или констипация, диселектролитиemia (хипокалциемия, хипофосфатемия, хипомагнезиемия), преходна костна болка, местни реакции в областта на инжектирането, гадене, повръщане, главоболие, световъртеж, левкопения, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). При комедикация на памидронат и калцитонин при болни с тежка хиперкалциемия може да се получи по-изразено намаление на калция в серума. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или други бифосфонати, бременност, кърмене, комедикация с бифосфонати, развитие на склерит.

RISEDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA07)

●**Actonel®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Bifodron®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 84 бр.) и 35 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Risedrogen®** (Generics UK Ltd) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24 и 28 бр.). ●**Risendros®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ●**Rizida®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 30 и 50 бр.). ●**Zilar®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки 5 mg (оп. 30 бр.) и 35 mg (оп. по 4 и 12 бр.).

Показания. Ризедроновата киселина е *бифосфонат*, показан при пост-менопаузална остеопороза, за намаляване на риска от вертебрални и бедрени фрактури, за лечение на остеопороза при мъже с висок риск от фрактури.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За профилактика и лечение на *остеопороза при постменопаузални жени*, както и за намаляване на риска от бедрени фрактури препаратите се приемат орално в доза 5 mg всеки ден (или по 35 mg/7 дни). За профилактика и лечение на *остеопороза при мъже и жени, подложени на системна и продължителна глюкокортикоидна терапия*, се назначават в доза 5 mg дневно. При *болест на Paget* ДД е 30 mg, а лечението продължава 2 мес. Оралната бионаличност на продукта значително се влияе от храната. Затова таблетките се приемат в правостоящо положение на пациента с около 250 ml вода 30 min преди или 2 h след хранене. Пациентът не трябва да си ляга в продължение на 30 min след това и не трябва да приема храна.

Нежелани реакции: Лека до умерена болка в гърба или ставите, гастралгия, констипация, дисфагия, езофагит, язва на хронопровода или стомаха, инфекции, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Хипокалциемия, тежко бъбречно заболяване, болезнено преглъщане, гръдна болка, парене под лъжичката, склерит.

ZOLEDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA08)

●**Aclasta®** (Novartis Pharma Servis Inc.) – разтвор за венозна инфузия 5 mg/100 ml във флакони. ●**Desinobon®** (Alvogen IPCo S. arl.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ●**Fayton®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ●**Steezol®** (Italfarmaco S.p.A) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 3, 4 и 10 бр.). ●**Zoledronic acid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ●**Zoledronic acid Acepharma®** (Ейсфарма ООД) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Zoledronic acid Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ●**Zoledronic acid Cipla®** (Cipla Euro NV) – инфузионен разтвор 5 mg/100 ml в инфузионен сак (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Zoledronic acid Genthon®** (Genthon BV) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4, 5 и 10 бр.); инфузионен разтвор 5 mg/100 ml в инфузионен сак (оп. 1 бр.). ●**Zoledronic acid Hospira®** (Hospira UK Ltd.) –

концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml или 5 mg/100 ml в пластмасови сакове (оп. по 1 бр.). ● **Zoledronic acid Fresenius Kabi®** (Фрезениус Кабе) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Medac®** (Medac GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 4 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклени бутилки (оп. по 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Mylan®** (Mylan S.A.S.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 4 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Pfizer®** (Pfizer Europe MA EEIG) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. 1 бр.). ● **Zoledronic acid Ranbaxy®** (Ranbaxy UK Limidet) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Sandoz®** (Sandoz d.d) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.), разтвор за венозна инфузия 4 mg/100 ml и 5 mg/100 ml във флакони (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Teva Pharma®** (Teva Oncology) – разтвор за венозна инфузия 5 mg/100 ml (оп. 1 бр.). ● **Zoledronic acid Zentiva®** (Zentiva k.s.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4, 5 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 5 бр.). ● **Zolira®** (Иновамед ООД) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml във флакони (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ▼ Има СПП 56%, $t_{1/2\beta}$ 146 h и екскреция в непроменен вид с урината 100%. В първите 24 h се екскретира 39% от приложената доза. ▲ Золедроновата киселина инхибира костната резорбция, осъществявана от остеокластите. Потиска също остеобластната пролиферация. Селективното ѝ действие, подобно на другите бифосфонати, е свързано с висок афинитет към минерализираните кости.

Показания: Предотвратяване на увреждания на скелета (патологични фрактури, компресия на гръбначния стълб) при пациенти с метастазирани в костите тумори; за лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия.

Приложение: (1) За предотвратяване на патологични фрактури, гръбначна компресия, радиологично облъчване при хирургически интервенции в костите на възрастни и ПНВ се инфузира венозно през 21 до 28 дни в доза 4–5 mg. Инфузиите продължават 15 min. На болните трябва да се предпишат орално калциев препарат (500 mg/24 h) и витамин D (300 IU/24 h). (2) За лечение на *тумор-индуцирана хиперкалциемия* (плазмени нива на калция ≥ 12 mg/dl или 3 mmol/l) се прилага в доза 4 mg като еднократна 15-минутна инфузия. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани както преди, така също по време на терапията. Повишено внимание се изисква при комедикация с аминозиди и други нефротоксични лекарства. При развитие на склерит бифосфонатовата терапия се спира.

Нежелани реакции (срещани при около 1/3 от пациентите): болка в костите, артралгия, миалгия, грипозен синдром (треска, студени тръпки, отпадналост), главоболие, сънливост, нарушения на вкуса, тремор, хипо-/хиперестезия, възбуда, обривване, гадене, повръщане, анорексия, диария, коремни болки, стоматит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, панцитопения (рядко), хипофосфатемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хиперкалиемия, хипернатриемия, хематурия, протеинурия, хиперурикемия, хиперкреатининемия, остра БН, брадикардия (рядко), диспнея, кашлица, кожни обриви, засилено потене, ангионевротичен оток; увреждания на очите (увейти, ирити, склерити, еписклерити, неврит на n. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към золедронска киселина или други бифосфонати; бременност, кърмене, развитие на склерит.

M05BB Бифосфонати, комбинации

ALENDRONIC ACID & ALFACALCIDOL (АТС код: M05BB06)

● **Alendronic acid & Vitamin D₃ Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 70 mg алендронат и 5600 IU алфакалцидол (оп. 12 бр.). ● **Tevabone®** (Teva Pharma B.V.). Лекарственият продукт се произвежда в две перорални лекарствени форми: таблетки, съдържащи по 70 mg алендронат (оп. по 2 и 4 бр.) и меки капсули, съдържащи по 1 mcg алфакалцидол (оп. по 14 и 28 бр.). Показан за лечение на *остеопороза в менопаузата*. *Таблетките*, съдържащи алендронска киселина, се приемат в доза 70 mg един път седмично (сутрин с около 250 ml сутрин поне 30 min преди първия прием на храна, напитки или други лекарства). Пациентите не трябва да дъвчат таблетките или да ги задържат в устата си поради риск от езофагеални разязвявания. По време на поглъщане на таблетката пациентът е най-добре да е в изправено положение. *Капсулите*, съдържащи алфакалцидол, се приемат по 1 mcg един път на ден. Оптималната продължителност на терапията с бифосфонати при остеопороза не е установена. Продължителността на лечението се преценява периодично и индивидуално, особено в случай на употреба ≥ 5 г. Tevabone е противопоказан при свръхчувствителност към алендронска киселина, алфакалцидол или фъстъчено масло (помощен компонент); езофагеални аномалии, хипокалциемия; проява на интоксикация с витамин D; млечноалкален синдром на Бърнет; хиперкалциемия; хипермагнезиемия; пациенти на хемодиализа; нефролитиаза; деца; ахалазия.

ALENDRONIC ACID & COLECALCIFEROL (АТС код: M05BB03)

● **Fosavance®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – депо-таблетки (оп. по 2, 4, 6, 12 и 40 бр.), съдържащи 70 mg алендронска киселина и 70 mcg (= 2800 IU) колекалциферол. Продуктът е показан при *постменопаузална остеопороза у пациентки с риск от витамин D недостатъчност*. Fosavance намалява риска от вертебрални и бедрени фрактури. Препоръчаната доза е 1 таблетка 1 път седмично. Препаратът трябва да се приема при ставане от сън сутрин на гладно с 250 ml вода (но не минерална). Таблетката не трябва да се дъвче или задържа в устата поради риск от разязвяване на хранопровода. Таблетката се поглъща цяла поне 30 min преди закуска. След нейното поглъщане пациентката може да е седнала, права или да се движи, но не трябва да си ляга, за да се избегне риска от езофагеални улцерации. Има подобни на Alendronate (вж. по-горе) НЛР и противопоказания.

M05BX Други лекарства, повлияващи структурата и минерализацията на костите

DENOSUMAB – INN (ATC код: M05BX04)

● **Prolia®** (Амджен България ЕООД) – инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, съдържащ 60 mg денозумаб в 1 ml разтвор (60 mg/ml) (оп. по 1 бр.). ● **Xgeva®** (Амджен България ЕООД) – инжекционен разтвор във флакон, съдържащ 120 mg денозумаб в 1.7 ml разтвор (70 mg/ml) (оп. по 1, 3 и 4 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Денозумаб е човешко моноклонално IgG₂ антителило, произведено в клетъчни линии от бозайници чрез рекомбинантна ДНК технология. ▼ При подкожно приложение на 60 mg, максимални серумни концентрации на денозумаб от 6 µg/ml (диапазон 1–17 µg/ml) се достигат за 10 дни. Има t_{1/2} 26 дни. При многократно подкожно приложение на 60 mg веднъж на всеки 6 мес., не се наблюдава кумулиране или промяна във фармакокинетиката на денозумаб във времето. При многократно приложение на 120 mg на всеки 4 седмици се наблюдава двукратно повишаване на серумните концентрации и стационарно състояние се достига за 6 мес. ▲ Денозумаб е антителило срещу рецептора на активатора на нуклеарен фактор κB лиганд (RANKL) – цитокин, който е основен при формирането, контрола, функциите и преживяемостта на остеокластите. Прицелно се свързва с RANKL като предотвратява активирането на неговия рецептор RANK, разположен по повърхността на остеокластите прекурсори и остеокластите. Предотвратяването на взаимодействието RANKL/RANK *инхибира образуването на остеокласти*, тяхната функция и жизнеспособност, намалявайки по този начин костната резорбция в кортикалните и трабекуларните кости. Лечението бързо намалява степента на костния обмен, достигайки за 3 дни най-ниската стойност на маркера за костна резорбция – серумни 1 С-телопептиди (СТХ) (85% редукция) със задържане на редукцията през дозовия интервал. В края на всеки дозов интервал СТХ редукцията е частично намалена в сравнение с максималната редукция от ≥ 87% до приблизително ≥ 45%, което отразява обратимостта на ефектите на денозумаб върху костното ремоделиране след понижаване на серумните нива. Маркерите за костен обмен обикновено достигат нивата преди лечението 9 мес. след последната доза.

Показания: (1) Prolia се прилага за лечение на остеопороза при жени в постменопауза, изложени на риск от фрактури. Препаратът значимо намалява риска от фрактури на прешлените, непрешленни фрактури и фрактури на тазобедрените стави. Показан е също за лечение на загуба на костно вещество, свързано с хормонална аблация при мъже с карцином на простатата, изложени на риск от фрактури. (2) Xgeva се използва за предотвратяване на събития, свързани с костната система при възрастни пациенти с костни метастази от солидни тумори.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Препоръчителната доза Prolia е 60 mg, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрата, корема или мишницата, веднъж на всеки 6 мес. *Пациентките трябва да получават калций и витамин D.* Xgeva се прилага чрез еднократна подкожна инжекция, веднъж на всеки 4 седмици.

Нежелани реакции: Наблюдавани са СЧ нарушения; инфекции на дихателните пътища и уринарната система; диспнея; обриви, екзема, целулит; хипокалциемия и хипофосфатемия; катаракта; хиперхидроза; свръхчувствителност; много рядко – остеонекроза на челюстта; артралгия; атипични фрактури на бедрената кост.

PIASCLEDINE® (Анджелини Фарма България ЕООД) – капсули 100 mg/200 mg (оп. по 15 и 30 бр.). Всяка капсула съдържа неосапунаеми фракции на масло от авокадо – 100 mg и соя – 200 mg. ▲ Подпомага биосинтеза на колаген и намалява образуването на IL-1 от ставните хондроцити, повишава експресията на PDGF (действащ анаболно върху хрущяла).

Показания: *Остеоартрити* на тазобедрената и колянната става, *периодонтити* (адювантно средство).

Приложение: По 1 капсула на ден в продължение на 3 мес.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, бременност, кърмене.

STRONTIUM RANELATE – INN (ATC код: M05BX03)

● **Osseor®** (Les Laboratoires Servier) – гранулиран прах 2 g, съдържащи по 1316 mg стронциев ранелат в сашета (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ▼ Osseor се състои от 2 атома стронций и 1 молекула ранелинова киселина. Оралната му бионаличност е 25%, t_{max} – 3 до 5 h, СПП – 25%, t_{1/2β} – 60 h, плазменният клирънс – 12 ml/min и бъбречният клирънс – 7 ml/min. Като двувалентен катион стронцията не се метаболизира и не инхибира ензимите от системата на CYP450. ▲ Osseor увеличава изграждането на кост в костно-клетъчни култури, както и репликацията на прекурсорите на остеобластите и синтеза на колаген в костни клетъчни култури. Той намалява резорбцията на костта, а също диференциацията и резорбтивната активност на остеокласта. По тези основни механизми предизвиква ребалансиране на костната обмяна в полза на образуване на костта. Увеличава минералната костна плътност.

Показания: За лечение на постменопаузална остеопороза с цел да се намали рискът от фрактури на гръбначния стълб и бедрената шийка.

Приложение: По 1 саше на ден вечер 2 h след хранене. Гранулите се суспендират с около 200 ml вода. Препоръчва се пациентките да получават ежедневно допълнително витамин D и калциев препарат, ако диетичният прием е недостатъчен. Между приема на Osseor и калциевия препарат, респ. храни, съдържащи калций, както и лекарства, съдържащи метални двувалентни йони (Fe²⁺, Mg²⁺), трябва да има 2 до 3-часови интервали. Клиничните проучвания показват, че не е нужно коригиране на ДД за широка възрастова група жени в постменопаузата (вкл. до 100 г.).

Взаимодействия: Храни, мляко, млечни продукти и лекарства, съдържащи калций или желязо може да намалят оралната бионаличност на препарата с 60–70%. Препоръчва се най-малко 2-часов интервал между приема на Osseor® и тези храни и лекарства. Препарати, съдържащи алуминиев или магнезиев хидроксид, могат да намалят с 20–25% абсорбцията на Osseor. Не се препоръчва едновременно приемане на препарата с тетрациклини или хинолони. Като предпазна мярка лечението с Osseor трябва да спре по време на тетрациклинова или хинолонова терапия. Стронцията интерферира с колориметричните методи за определяне на плазмените и уринните концентрации на калций. Препоръчва

се използване на атомно-абсорбционна спектрометрия или атомно-емисионна спектрометрия за прецизна оценка на калциевите нива.

Нежелани реакции: Главоболие, гадене, неоформени фекалии, дематит. Osseog съдържа източник за синтез на фенилаланин, което може да влоши състоянието на пациенти с фенилкетонурия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Osseog или някоя от неговите ексципиенти, фенилкетонурия, бременност, кърмене.

M09 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА

M09A Други лекарства при заболявания на мускулно-скелетната система

M09AX Други лекарства при заболявания на мускулно-скелетната система

1. Лекарства

OSSOPAN® 200 (АТС код: M09AX00) (Pierre Fabre Medicament) – таблетки 200 mg, съдържащи 70 mg осеин и 107 mg хидроксипатит. (оп. 150 бр.) ▲ Продуктът съдържа *осеин* (органична съставка) и *хидроксипатит* (неорганична съставка на костната тъкан, богата на калций и фосфор). Осеинът стимулира остеообразуването, а хидроксипатитът инхибира костната резорбция.

Показания: Първична остеопороза (предклиматерична, климатерична, сенилна), фармакогенна остеопороза (постглюкокортикоидна или хепаринова); остеопороза след продължителна имобилизация или при РА, хипертиреозидоза, хиперпаратиреозидоза, ХБН, чернодробни заболявания; профилактично по време на растеж и бременност.

Приложение: Ossoran се приема по 1–2 таблетки 3 пъти на ден.

Взаимодействия: Ossoran намалява СЧ резорбция на тетрациклини и препарати на желязото. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между приемите на Ossoran и посочените лекарства трябва да бъде не по-кратък от 4 h.

Противопоказания: Хиперкалциемия, хиперкалциурия; нефролитиаза, тежки УБФ.

OSTEOGENON® (АТС код: M09AX00) (Pierre Fabre Medicament) – таблетки (оп. 40 бр.). В 1 таблетка има 291 mg осеин 444 mg и хидроксипатит 95 mg. ▲ Osteogenon подобрява костното ремоделиране. Органичната съставка осеин съдържа протеини, които се синтезират в клетките на костната тъкан (TGF-beta, IGF-I, IGF-II, остеокалцин). Осеинът стимулира остеоинтеза. Неорганичната съставка хидроксипатит инхибира костната резорбция.

Показания: Остеопороза; за коригиране на калциево-фосфорния баланс по време на бременност и кърмене.

Приложение: При *остеопороза* препаратът се назначава орално в доза 2–4 таблетки 2 пъти дневно. При други показания той се приема по 1–2 таблетки дневно (обикновено сутрин).

Взаимодействия: Osteogenon намалява СЧ резорбция на тетрациклини и препарати на желязото. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между приемите на Osteogenon и посочените лекарства трябва да бъде не по-кратък от 4 h.

Противопоказания: Хиперкалциемия, хиперкалциурия; нефролитиаза, тежки УБФ.

SODIUM HYALURONATE – INN (АТС код: M09AX01)

● **Hyalgan®** (ЦСЦ “Фармасютикъл” ЕООД) – инжекционен разтвор 20 mg/2 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). Hyalgan представлява вискозен разтвор на *натриева сол* на хиалуроновата киселина с м.м. от 500 до 730 kDa и pH 6,8–7,5. Екстрахиран е *от гребена на петли*. Съхранява се при температура под 25 °C на защитено от светлина място. Не трябва да замръзва.

Показания: Болка при остеоартрит на *колянната става* на пациенти, при които с консервативни нефармакологични методи, а също – и с ненаркотични аналгетици (парацетамол и др.) не се получава аналгетичен ефект.

Приложение: *Преди приложение на Hyalgan* в кожата над съответната колянна става се инжектира *подкожно лидокаин* или друг подходящ местен анестетик. След 5–10 min с *друга игла и друга спринцовка* се инжектира *вътреставно* Hyalgan с *игла № 20*. Един лечебен цикъл включва пет инжекции (по 20 mg/7 дни). При някои пациенти подобрение настъпва след третата инжекция. Спазването на стриктна асептична техника е задължително. След аспирация на 2 ml разтвор от флакона те трябва незабавно да бъдат инжектирани само в едната колянна става. Ако се лекуват двете коленни стави, трябва да се използват по 1 флакон Hyalgan за всяка става с отделни игли и спринцовки и последователно инжектиране на ставите. Не е установена терапевтичната ефективност на Hyalgan при лечебен цикъл по-кратък от 3 вътреставни инжекции през интервали от 1 седмица. Безопасността и ефикасността от използване на Hyalgan® при други стави освен коленните не е установена. Комбинираната вътреставна терапия на Hyalgan с други лекарства също не е изследвана. Hyalgan трябва да се използва внимателно при пациенти с повишена чувствителност към птичи протеини, перушина и яйчни продукти. Нужна е *стриктна асептична техника*. В случаите, когато е налице вътреставен излив, той трябва да се отстрани преди вътреставното инжектиране на Hyalgan.

Нежелани реакции: Болка в мястото на инжектиране в 21–22% от случаите; ставна болка и подуване в областта на инжектираната колянна става (13%); локален обрив и екзима (14–17%); локален сърбеж (4–7%); СЧ дискомфорт (29–36%); главоболие (17–18%). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарати на хиалуроновата киселина, дерматоинфекции в областта на инжектиране.

2. Хранителни добавки (ХД)

ABOFLEX® (AboPharma) – течност 500 ml в тъмнокафява пластмасова бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка). ХД, съдържаща в 30 ml (= ДД): глюкозамин сулфат 1600 mg, хондроитин сулфат 1100 mg, метилсулфонил метан 1600 mg, нискомолекулярна хиалуронова киселина 95 mg, аскорбинова киселина 150 mg и манганов хлорид 2.31 mg. AboFlex подпомага възстановителните процеси в ставната и хрущялната тъкан. Препоръчителна доза за възрастни е 2 пъти по 15 ml (със или без 150 ml вода) на ден в продължение на 3 мес.

ARTHROGARD® („Натурфарма“ ООД) – капсули 500 mg (оп. 80 бр.). Всяка капсула съдържа глюкозамин, хондроитинсулфат, колаген, аскорбинова киселина, токоферол, селен и магнезий, а също растителни екстракт от розмарин, зелен чай, гроздови семки, тамян и атришок. ArthroGard е ХД с противовъзпалителен, хондропротективен и аналгетичен ефект. Повлиява благоприятно ставния хрущял. Използва се като адювантно средство при дегенеративни ставни заболявания при ПНВ с артроза; остри и хронични травми или повишено механично натоварване на ОДА при спортни натоварвания и професии на физическия труд, ендокринни и обменни нарушения, възпалителни заболявания на ставите (ревматоиден полиартрит, псориатичен артрит, болест на Бехтерев), остеопороза, продължително обездвижване. Приема се орално 30 min преди хранене в доза 1 капсула 1 или 2 пъти на ден.

CARTILASIN PLUS® („Активис“ ЕАД) – таблетки (оп. 40 бр.). ХД, съдържаща глюкозамин сулфат 500 mg, хондроитин сулфат 200 mg и витамин С 60 mg. ▲ Аминовъглехидратът глюкозамин е един от главните компоненти на съединителната тъкан (хрущяли, ставни връзки, сухожилия, кожа). Той е основната градивна съставка, която използва хондроцитите при изграждането на хрущялите. Стимулира биосинтеза на протеогликани и хиалуронова киселина, спомага за фиксиране на сярата при синтеза на хондроитинсърна киселина, облекчава отлагането на калций в костната тъкан. Хондроитин сулфат допринася за поддържане на целостта на хрущялния матрикс чрез засилване на анаболната активност на хондроцитите; инхибира тъканните еластази и активността на металопротеазите (стромелизин и колагеназа). Допринася за поддържане на синовиалната хомеостаза чрез стимулиране синтеза на хиалуронова киселина, което е от значение за поддържане на вискозитета на синовиалната течност; потиска развитието на възпалителна реакция.

Показания: Артралгии и остеоартрити; за ускоряване на възстановителните процеси на меките тъкани при навяхване, скъсване на сухожилие, изкълчване.

Приложение: По 2 таблетки на ден по време на хранене в продължение на 2–3 мес.

Взаимодействие: Глюкозаминът може да засили антиексудативната активност на НСПВЛ. Затова в случай на комедикация трябва да се намали тяхната ДД.

Противопоказания: Повишена чувствителност към глюкозамин; бременност и кърмене.

CHONDROSAVE® (BioPlus Life Sciences) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща глюкозамин сулфат 750 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метил сулфонил метан 250 mg, холекалциферол 200 IU, алфа токоферил ацетат 12.5 mg, витамин С 3 mg, селен 70 mcg, цинков сулфат 4 mg, манганов сулфат 3 mg, хром 50 mcg, меден сулфат 50 mcg и натриев борат 0.5 mg. Показан за профилактика и/или забавяне на деструкцията на ставния хрущял, увреден вследствие на остеоартрит и други ставно-дегенеративни процеси. Приема се в доза 1 таблетка 2 до 3 пъти на ден в продължение на 2 до 3 мес.

CHONDROSTAD® (Stada Arzneimittel AG) – прах за перорален разтвор, съдържащ 1500 mg глюкозамин в сашета (оп. 30 бр.). При възрастни с лек до умерен гонарtrit се приема в ДД 1 саше в продължение на 2 до 3 мес.

FLEX CODE PREMIUM® (PlantaPol) – микстура 500 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ХД. В ml се съдържат: 750 mg глюкозамин сулфат, 750 mg метилсулфонил метан, 600 mg хондроитин сулфат, 100 mg хидролизиран колаген тип II и 45 mg хиалуронова киселина. Очаква се комплексно благоприятно влияние на препарата върху опорно-двигателния апарат. Приема се по 10 ml p.o. 2 пъти на ден, разтворен в 250 ml вода, по време на хранене. .

HYALUR-X® (Naturpharma) – прах за приготвяне на подсладен с фруктоза перорален разтвор с портокалов аромат в сашета (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща в 1 саше: хидролизиран колаген 1000 mg, нискомолекулярна хиалуронова киселина 50 mg, аскорбинова киселина 600 mg, никотинамид 19.2 mg и сух екстракт от плодовете на шипка 1223 mg. Съдейства за облекчаване на болката в сухожилията, ставите и мускулите. Подпомага възстановителния период след травми на ОДА. Приема се в ДД 1 прахче в чаша вода в продължение на 1 до 3 мес.

HYALURGEN® (Naturpharma) – перорален разтвор 10 ml в ампули (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща в 10 ml: хидролизиран колаген 1000 mg, хиалуронова киселина 50 mg, аскорбинова киселина 500 mg и никотинамид 16 mg. Съдейства за облекчаване на отока и болките и подпомага възстановителните процеси в ставите. На възрастни и деца над 12 г. се препоръчва в ДД 10 ml орално преди закуска.

MATRIX BODYCODE® (Prevent Pharma) – капсули 80 (оп. 80 бр.). ХД, съдържа в 1 капсула: глюкозамин сулфат – 600 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метилсулфонилметан 50 mg, L-аргинин 50 mg и L-пролин 50 mg. Подпомага процеса на регенерация на ставния хрущял, синтеза на колаген, еластин и хиалуронова киселина. Дозата за възрастни е 2 капсули 2 пъти на ден ≥ 3 мес.

PROENZI® RAPID+ (ArthroStop®) (Walmark) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: глюкозамин сулфат.2KCl – 534 mg, хондроитин сулфат – 200 mg, Boswellin™ (активна съставка на екстракт от *Boswellia serrata* – тамяново дърво, индийски тамян) – 50 mg, колаген II – 6.7 mg и витамин С – 4 mg. Глюкозаминът е основен структурен елемент на тъканта на ставния хрущял. Хондроитинът допринася за засилване на анаболната активност на хондроцитите. Boswellin™ съдържа босвелинови киселини, които блокират 5-липоксигеназата, на което се дължи неговият противовъзпалителен и аналгетичен ефект, които не са съчетани с дразнещо действие върху СЧ лигавица. Продуктът спомага за поддържане на ставния хрущял. На възрастни той се препоръчва в ДД 3 таблетки след хранене, в продължение на 2 до 3 мес.

RENOVAX® ("Кенди" ООД) – ефервесцентни таблетки (оп. 40 бр.), съдържащи: глюкозамин сулфат 1500 mg, хондроитин сулфат 800 mg, аскорбинова киселина 30 mg, манган 0.60 mg и метилсулфонил метан 300 mg. Представява ХД, спомагаща за намаляване на напрежението в ставите и сутрешната скованост. На възрастни се препоръчва по 1 таблетка (разтворена в около 200 ml вода) 2 пъти на ден в продължение на 3 до 6 мес.

RHEUMOPHYT® ("Томил Херб" ООД) – таблетки (оп. 120 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат: върба – 20 mg, бреза – 20 mg, леска – 20 mg, синя хвойна – 20 mg, блатен тъжник – 20 mg, гръмотрън – 20 mg, синя тинтява – 20 mg, офика – 20 mg, ехинацея – 20 mg, невен – 20 mg, мокреш – 20 mg, полски хвоц – 15 mg, репей – 15 mg, магнезиев стеарат – 5 mg и сорбитол – 245 mg. Rheumphyt повлиява благоприятно мускулно-скелетната система. Подобрява еластичността на ставите и предотвратява тяхното възпаление. Облекчава артритните и миалгичните симптоми. Назначава се орално след хранене в доза 1–2 таблетки 3 пъти дневно. ПД е 1 таблетка 3 пъти на ден. Видимо подобрене се наблюдава в началото на 3-ата седмица. За постигане на траен резултат е нужно 4 до 6-месечно лечение. При свръхчувствителност към някоя от съставките или вродена лактозна недостатъчност Rheumphyt е противопоказан.

N: НЕРВНА СИСТЕМА (NERVOUS SYSTEM)

N01 АНЕСТЕТИЦИ

N01A Общи анестетици

Общите анестетици потискат последователно и обратимо различни структури на ЦНС (кора, подкорие без булбарните центрове, гръбначен мозък), при което се изключват болковото усещане, съзнанието, защитните рефлексии и се развива миорелаксация. Според начина на прилагане общите анестетици се разделят на инхалационни и инжекционни. *Механизмът им на действие* е недостатъчно изяснен. Инхалационните анестетици са липидоразтворими съединения, които агрегират клетъчните протеини, прекъсват протоплазмения ток и деполимеризират микротубулите в клетките на ЦНС; намаляват пропускливостта на клетъчните мембрани; потискат окислителното фосфорилиране и нарушават обратимо предаването на нервните импулси в голям брой синапси (полисинаптолитично действие).

(1) ИНХАЛАЦИОННИ АНЕСТЕТИЦИ

• Халогенирани липидоразтворими въглеводороди (летливи течности): Desflurane*, Enflurane*, Halothane*, Isoflurane, Methoxyflurane*, Sevoflurane

• Нехалогенирани липидоразтворими летливи течности: Diethyl ether*

Газове: Nitrous oxide

(2) ИНЖЕКЦИОННИ АНЕСТЕТИЦИ

• Анестетици-хипнотици с незначителен аналгетичен ефект: барбитурати (Hexobarbital*, Methohexital*), тиабарбитурати (Thiopental) и други (Etomidate, Propofol)

• Анестетици-хипнотици с аналгетичен ефект: Ketamine, Propanidide*

• Селективни α_2 -агонисти със седативен ефект: Dexmedetomidine*

• Опиоидни аналгетици: Alfentanil*, Fentanyl (+ Droperidol*), Remifentanyl, Sufentanyl

• Бензодиазепинови анксиолитици: Diazepam, Flunitrazepam*, Lorazepam*, Midazolam, Triazolam*

N01AB Халогенирани въглеводороди

HALOTHANE – INN (ATC код: N01AB01)

• **Narcotan*** – летлива течност за инхалция в кафяви стъкла по 250 ml (оп. 1 бр). Има т. к. 50 °C. Слабо разтворим е в кръвта. Кръвно/газовият му коефициент е 2,5, а МАК в кислород – 0,75%. Слабо разтворим е в кръвта. Коефициентът му на разпределение кръв/газ е 2,5, а МАК в кислород – 0,75%. ▼ Халотан се разпределя в главния мозък предимно в кората и базалните ганглии, които са богати на липиди, а също – и в ретикуларната формация. Елиминира се чрез екскреция, но 20–25% от вдишания халотан се метаболизира в черния дроб. Чрез окисление се метаболизира до 3-флуороцетна киселина, етаноламин, хлорни и бромни йони, които се екскретират с урината. Междинният метаболит на 3-флуороцетната киселина – 3-флуоретанол, е хепатотоксичен. Халотан *индуцира чернодробните ензими*, вкл. тези на анестезиологичния и оперативния екип. *Предимства* на халотана са, че не гори и не е експлозивен, не дразни дихателните пътища, потиска бронхиалната секреция и разширява бронхите. ▲ Халотан е с 4 пъти по-силен общ анестетичен ефект в сравнение с етера. Въвеждането в наркоза е бързо, без стадий на възбуда. След 3–5 min се достига хирургическия стадий, който се характеризира с добре изразена миорелаксация. За поддържане на хирургическия стадий на наркоза са необходими 0,4–1,5 об.% халотан във вдишваната газова смес. Минутният сърдечен обем намалява с 20–50% през третия стадий на халотановата наркоза. Коронарният кръвоток се повлиява незначително. Излизането от наркоза настъпва 3–5 min след прекратяване на инхалацията, а следнаркозната депресия обикновено отзвучава за 10–20 min. Това се дължи на слабата разтворимост на халотана в кръвта. По същата причина съществува риск от бързо предозиране. Халотан намалява ударния обем на сърцето и предизвиква периферна вазодилатация, във връзка с което по време на хирургическия стадий на наркоза *артериалната налягане се понижава*. През същия стадий може да се наблюдава прогресивно нарастваща дихателна депресия.

Показания: За предизвикване на краткотрайна или продължителна наркоза, особено при пациенти със ЗД и ХОББ.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: С помощта на специфични изпарители (Fluotec Mark2, Fluotec Mark3, Drager "Vapor" и OMV – оксфордски миниатюрен изпарител). Инхалира се в смес с кислород (не по-малко от 50%) или кислород с двуазотен оксид.

Взаимодействия: Халотан *сенситизира възбудно-проводната система* на сърцето към катехоламини. На негов фон адреномиметичите могат да предизвикат камерна тахикардия. При комедикация с фенитоин халотан повишава серумната му концентрация поради намаляване на чернодробния кръвоток и потискане на чернодробната функция. С изключение на хрома, никела и титана повечето метали потъмняват и корозират от халотан. Анестетикът взаимодейства с гумени и някои пластмасови материали, но не и с полиетилен.

Нежелани реакции: Поради стимулиране на парасимпатикуса халотанът може да предизвика синусова брадикардия, хипотензия, отслабване силата на сърдечните съкращения и дори асистолия. Наблюдавани са *камерни тахикардии*

om re-entry mun, предизвикани от халотан. Аритмогенната активност на препаратите се проявява по-често при неадекватно вентилиране на белите дробове и недостатъчна дълбочина на наркозата. Хипоксията, ацидозата и електролитният дисбаланс благоприятстват развитието на сърдечни аритмии. Халотан намалява диурезата и засилва калиевата екскреция. Той потиска активността на бременната матка. Засилва кръвотечението по време на раждане и след него. При еднократно прилагане на халотан *хепатотоксични явления* са много редки. Те са по-чести при повторна наркоза особено през интервали по-кратки от 30 дни. Хепатотоксичността на препаратите се дължи на неговите метаболити, които се свързват с клетъчните протеини на хепатоцитите и водят до образуване на антитела срещу последните. Наблюдавано е развитието на чернодробна некроза около v. centralis 6 седмици след наркоза с халотан. Нейната честота е 1:10 000. Фатален хепатит, предизвикан от халотан, се наблюдава един път на 800 000 случая. Този фармакогенен хепатит е дозозависим и в 75% от случаите се развива след повторно приложение. *Профилактиката на халотановия хепатит изисква* избягване на наркоза с халотан в интервал по-кратък от 3 мес., безхалотанова анестезия при болни с неизяснено чернодробно увреждане и внимателно използване на препаратите при пациенти с *obesitas*. Изключително рядко при наркоза с халотан се наблюдава *малигнена хипертермия* (обикновено при болни с *миопатии*). Нейният изход може да е фатален. Освен от *халотан* малигнена хипертермия може да бъде предизвикана още от *десфлуран*, *енфлуран*, *изофлуран* и *севофлуран*, а също от *нервно-мускулния блокатор суксаметоний*. Нейният механизъм се дължи на внезапно експресивно освобождаване на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум, последвано от контракция на скелетните мускули, рабдомиолиза (разграждане на скелетни мускули, свързано с уринна екскреция на миоглобин) и състояние на свръхповишен метаболизъм. Кислородната консумация нараства до 3 пъти в сравнение с нормата и т. т. се повишава с 1 °C/5 min, като може да достигне ≥43 °C. Малигнената хипертермия вероятно е генетично детерминирана и се среща по-често при пациенти с миопатии. Лекува се с **Dantrolene***. Хиперкалиемията и ацидозата могат да причинят тежки сърдечни аритмии. Спорадичен и вероятно генетично детерминиран характер има *мускулната ригидност* при анестезия с халотан, наблюдаван при болни <20 г. Тежките НЛР на халотана са причина за ограничената му употреба и дори забрана за употреба в развитите западни страни. Той обаче продължава да се използва в редица други държави главно, защото е по-евтин в сравнение с изофлуран и севофлуран. **Противопоказания:** Феохромоцитом, шок, напреднала хипертиреозидоза, ССЗ, чернодробни и УБФ, раждане, затлъстяване, миопатии.

ISOFLURANE – INN (ATC код: N01AB06)

● **Aerrane®** (Baxter d.o.o.) – летлива течност по 100 и 250 ml (в бутилки от тъмно стъкло оп. по 1 бр.). ● **Forane® 100 %** (Abbott Lab. S.A.) – летлива течност 100 ml в бутилки (оп. 6 бр.). ● **Isofluran MC Pharma® 100%** (MC Фарма АД) – летлива течност за инхалация в стъклени флакони по 100 и 250 ml (оп. по 1 бр.). ● **Isofluran Nicholas Piramal®** (Torgex Chiesi Pharma GmbH) – летлива течност в стъклени флакони по 100 и 250 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Изофлуран е летлива течност с т.к. 48,5 °C. Слабо разтворим е в кръвта, коефициентът му на разпределение кръв/газ е 1,4, а МАК в кислород е 1,15%. Метаболизира се незначителна част (около 0,2%) от инхалирания изофлуран, като метаболитите му нямат анестетична токсичност. ▲ Въвеждането в анестезия с изофлуран е бързо, за около 5 min. Той предизвиква дозозависима вазодилатация с хипотензия, но в по-слаба степен в сравнение с халотана и енфлурана. Изофлуран намалява сърдечния ударен обем с 20%. Коронарното кръвообращение остава непроменено или се повишава слабо, а коронарно-венозното кислородно съдържание на кръвта се увеличава значително. Изофлуран има много по-силен коронародилатиращ ефект в сравнение с халотана и енфлурана. Той повлиява слабо мозъчния кръвоток и маточния тонус. Изофлуран предизвиква известна дихателна депресия (засилва честотата на дишането, намалява минутния дихателен обем). Независимо, че дразни ГДП, изофлуран има бронходилатиращ ефект.

Показания: Наркоза при пациенти с МСБ, ИБС и други ССЗ.

Приложение: Изофлуран се прилага в смес с кислород или N₂O/O₂ с помощта на специфични изпарители за изофлуран, както и с изпарители за халотан (при регистриране на минимална грешка в дозата). МАК на препаратите е с 50% по-висока от тази на халотан. Изофлуран предизвиква дозозависима дихателна депресия чрез повишаване на дихателния обем и намаляване на дихателната честота.

Взаимодействия. Изофлуран потенцира действието на нервно-мускулните блокери. Комбинацията му с бета-блокери води до силно изразен отрицателен инотропен ефект.

Нежелани реакции: Сенситизиране на миокарда към катехоламини; понякога – “коронарен феномен на откраждане” у пациенти с тежка ИБС, много рядко – *малигнена хипертермия*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите или неговите съставки.

SEVOFLURANE – INN (ATC код: N01AB08)

● **Sevoflurane Baxter®** (Baxter d.o.o.) – летлива незапалима течност 250 ml в алуминиеви бутилки (оп. по 1 и 6 бр.). ● **Sevoflurane Piramal®** (Piramal Healthcare Ltd) – летлива незапалима течност в каъяви стъклени бутилки 250 ml (оп. по 1 бр.). ● **Sevorane®** (AbbVie Ltd) – летлива незапалима течност в полиетиленови бутилки по 100 и 250 ml (оп. 1 бр.). ▼ Севофлуранът е *флуоросъдържащ* инхалационен анестетик и представлява химически аналог на изофлурана. Има ниска разтворимост в кръвта и МАК 2%. В черния дроб биотрансформация претърпява едва 2–5% от инхалираната доза, като се образува *неорганични флуориди с нефротоксична активност*, хексафлуороизопропанол и хексафлуороизопропанол глюкуронид. ▲ Въвеждането в анестезия със севофлуран и събуждането настъпват бързо. Севофлуран притежава известен бронходилатиращ ефект. Той практически не сенситизира миокарда към аритмогенното действие на катехоламините и окситоцина, но предизвиква дозозависима респираторна депресия и хипотензия.

Показания: За въвеждане и поддържане на инхалационна анестезия при деца и възрастни.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За въвеждане в наркоза севофлуран се инхалира в концентрация от 1,5 до 5% в смес с райски газ и кислород. Въвеждането в наркоза се развива за 2 min. За поддържане на наркоза той се инхалира в концентрация от 0,75–3%. По време на наркозата трябва да се мониторира следните параметри: артериално налягане, т.п., сърдечна честота, нервно-мускулна функция, кислородно насищане, концентрация на въглеродния диоксид и севофлуран. Дозата на севофлурана може да бъде прецизирана съобразно стойностите на артериалното налягане, тъй като дълбочината на анестезията се намира в обратно пропорционална зависимост на този параметър.

Взаимодействия: Севофлуранът потенцира действието на недеполяризиращите нервно-мускулни блокери. Бензодиазепините и морфиномиметиците намаляват неговата МАК.

Нежелани реакции: Гадене (при 25% от пациентите), повръщане (18%, хиперсаливация, ларингоспазм, кашлица, апнея, треперене. *НПР с честота над 1%:* брадикардия, хипотензия, тахикардия, понякога хипертензия, главоболие, повишение на вътречерепното налягане, сомнолентност, замаяност, треска, хипотермия. У предразположени индивиди севофлуранът може да предизвика *малигнена хипертермия*. Подобно на изофлуран, севофлуран може да предизвика повишение на интракраниалното налягане. Той може също да увреди бъбречната функция поради което е необходимо нейното внимателно мониториране. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки.

N01AF Барбитурати и тиобарбитурати

THIOPENTAL – INN (АТС код: N01AF03)

● **Thiopental AvantX®** (Авантекс ООД) – прах по 500 и 1000 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони (оп. по 25, 50 и 100 бр). ● **Thiopental Sandoz®** (Sandoz GmbH) – прах 1000 mg за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 25 и 50 бр). **BAN:** Thiopentone. ▼ Тиопентал е *тиобарбитуров дериват* с pK_a 7,3, $t_{1/2\alpha}$ 2,5–8,5 min, $t_{1/2\beta}$ $9 \pm 1,6$ h и СПП $85 \pm 4\%$. Метаболизира се в черния дроб. Анестетичният ефект на тиопентал се проявява бързо (около 10 s след i.v. апликация), което се дължи на високата му липорастворимост и лесния пасаж през ХЕБ. Ефектът на продукта е много кратък (3–5 min), което се обяснява с неговото преразпределение от тъкани, в които бързо се достига равновесна концентрация (кръв и мозък) към тъкани, в които равновесието се получава бавно (скелетни мускули и мастна тъкан). При повторни i.v. инжектирания или продължителна i.v. инфузия *тиопентал се натрупва в скелетните мускули и мастната тъкан*. Затова периодът на възстановяване е продължителен. ▲ Тиопентал облекчава ГАМК-ергичната медиация. Той е *хипнотичен анестетик без аналгетичен ефект*. Притежава *мошен антиконвулсивен ефект*. Намалява кислородната консумация в мозъка, което води до церебрална вазоконстрикция, намаляване на мозъчния кръвоток и интракраниалното налягане. Намалява периферния съдов тонус и предизвиква хипотензия със слабо изразена компенсаторна тахикардия.

Показания: За въвеждане в наркоза, предизвикване на краткотрайна мононаркоза (10 до 30 min), комбинирана или базисна наркоза; гърчове; пациенти с левостранна и десностранна СН, сърдечна тампонада, хиповолемия; средство за *церебрална протекция* по време на кардиопулмонален байпас при операции в СС хирургия; за *намаляване продължителността на постперфузионната енцефалопатия* при болни >60 г. с продължителен кардиопулмонален байпас.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Разтворите на тиопентал се приготвят *ex tempore* със стерилна двойно дестилирана вода. За получаване на 2,5% разтвор в ампулата, съдържаща 500 mg тиопентал, се добавят 20 ml разтворител. Годни за прилагане са само абсолютно прозрачните разтвори. *Дозата и скоростта на въвеждане се определят от индивидуалната чувствителност на болния и се регулират съобразно наблюдавания ефект.* (2) Обикновено наркоза на *възрастни* се развива след въвеждане на 2,5% в обем от 4 до 6 ml на възрастни. Ако от тази доза наркоза не настъпи, допълнително се вливат със скорост 1 ml/min още няколко ml от същия разтвор. Операцията започва след поява на автоматично дишане и изчезване на палпебралните рефлекс. ТПК е 11 mcg/ml. Общото количество тиопентал при една непродължителна наркоза е около 500 mg (20 ml 2,5% разтвор или 10 ml 5% разтвор). (3) При бременни жени, старци, изтощени болни и юноши се използват не повече от 300 mg тиопентал (12 ml 2,5% разтвор). (4) На новородени при показаня тиопенталът се вежда венозно в доза 4 mg/kg, деца до 1 г. – от 6 до 8 mg/kg и деца над 1 г. с т.м. > 10 kg – 5 mg/kg.

Нежелани реакции: Хистаминолиберация (проявяваща се с екзантем, сърбеж, пристъпи от кашлица, склонност към ларинго- и бронхоспазм), стимулиране на парасимпатикуса, повръщане (сравнително рядко), местен дразнещ ефект и болка при паравенозно, вкл. интраартериално въвеждане (поради алкалния характер на разтворите му – pH 11), потискане на дишането, силна хипотензия. В тези случаи трябва да се приложат аналгетици (бемеград). Следнаркозният сън, предизвикан от тиопентал, продължава няколко часа и пациентът следва да се наблюдава. **Противопоказания:** Необходимост от продължителна наркоза, тежки чернодробни и бъбречни увреждания, порфирия, шок, сърдечна декомпенсация, сепсис, ХОББ, свръхчувствителност към тиопентал.

N01AH Опиоидни аналгетици (морфиномиметици)

FENTANYL – INN (АТС код: N01AH01) – вж. гл. N02AB.

REMIFENTANIL – INN (АТС код: N01AH06)

●**Remifentanil Hospira®** (Hospira UK Ltd) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор по 1, 2 и 5 mg в стъклени флакони съответно с вместимост 3.5, 3.5 и 8 ml (оп. по 5 бр.). ●**Remifentanil Kabi®** (Фрезениус Каби България ЕООД) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор по 1, 2 и 5 mg в стъклени флакони съответно с вместимост 4, 6 и 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ●**Remifentanil Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – прах за приготвяне на концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор по 1 и 5 mg в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.).

Показания: Като аналгетик по време на въвеждане и/или поддържане на наркоза; за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти на възраст ≥ 18 г. в интензивни отделения.

Приложение: Ремифентанил се прилага само при наличие на пълно оборудване за мониториране на дихателната и CCC и квалифициран медицински персонал. Продължителни инфузии се осъществяват посредством калибриран инфузионен апарат във високодебитен интравенозен път или през специално определен за целта венозен път. Отначало ремифентанил се разтваря до получаване на изходен разтвор с концентрация 1 mg/ml с вода за инжекции, 5% глюкоза и физиологичен разтвор. Полученият изходен Разтворът се разрежда с един от посочените разтворители. Ако се прилага чрез таргетна контролирана инфузия препоръчаното разреждане на ремифентанил е от 20 до 50 mcg/ml. За *мануално контролирана инфузия* препоръчаното разреждане при възрастни е 50 mcg/ml. Отначало се прави болус инжекция (1 mcg remifentanil/kg/30 sec) и след това се започва продължителна инфузия с начална скорост от 0.5 до 1 mcg remifentanil/kg/min. За *увод в анестезията* ремифентанил се инфузира в доза 0.5 до 1 mcg remifentanil/kg/min (със или без първоначален болус от 1 mcg remifentanil/kg/30 sec) в комбинация с пропофол или тиопентал. Ако се очаква ендотрахеална интубация до 10 min от началото на инфузията болус инжекция не е нужна. На *анестезирани пациенти със спонтанно дишане* препоръчаната начална скорост ремифентанил, като адювантна аналгезия, е 0,04 mcg/kg/min с титриране до получаване на ефект (обикновено от 0,025 до 0,1 mcg/kg/30 s).

Противопоказания: Повишена чувствителност към фентанилови аналози, епидурално или интратекално въвеждане (поради наличие на глицин).

SUFENTANIL – INN (АТС код: N01AH03)

●**Zalviso®** (Grünenthal GmbH) – *сублингвални таблетки* 15 mcg в патрони (оп. по 40, 80 и 800 бр.).

Показания: Умерена до силна остра *постоперативна болка у възрастни*.

Приложение: Таблетките Zalviso са в специално устройство (патрон, съдържащо 40 таблетки), което след приемане на 1 таблетка, се затваря в продължение на 20 min и не позволява на пациента да приеме повече от 3 таблетки (= 45 mcg) в продължение на 1 h. Лечението на постоперативната болка с продукта може да продължи ≤ 72 h.

Взаимодействия: вж. Fentanyl (гл. N02AB).

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, потискане на дишането. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, дихателна недостатъчност.

N01AX Други общи анестетици

DEXMEDETOMIDINE – INN (вж. гл. N06BA11)

ETOMIDATE – INN (АТС код: N01AX07)

●**Etomidat-Lipuro®** (B. Braun Melsungen AG) – инжекционен разтвор 20 mg/10 ml (оп. 10 бр.). ▲ Има $t_{1/2\alpha}$ 2,7 min, $t_{1/2\beta}$ от 2 до 4,6 h и СПП 77%. ▲ Етоmidат потиска ретикуларната формация на мозъчния ствол. Стимулира ГАМК-ергичните рецептори. Не кумулира и не води до развитие на следнаркозен сън. Етоmidат е хипнотичен анестетик с бързо настъпващо и кратко действие, без аналгетична активност.

Показания: За въвеждане в инхалационна наркоза и невролептична аналгезия, при краткотрайни и малки хирургични операции в комбинация с аналгетични средства; пациенти с хиповолемия, сърдечна тампонада.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение. Инжектира се i.v. в продължение на 20–30 s в доза 0,15–0,4 mg/kg. При ЕД 0,2 mg/kg т.м. продължителността на съня е от 3–4 min, а при 0,4 mg/kg т.м. – около 6–8 min.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, адренална супресия (при продължителна инфузия). В сравнение с тиопентал етоmidатът предизвиква в значително по-слаба степен кардиоваскуларна депресия и хипотензия. **Противопоказания:** Неволени мускулни потрепвания и миоклонии, които могат да се предотвратят посредством премедикация с диазепам и фентанил.

KETAMINE – INN (АТС код: N01AX03)

●**Calypsol®** (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор в ампули 500 mg/10 ml (оп. 5 бр.). ●**Ketamine ELC®** (ELC Group s.r.o.) – инжекционен разтвор с концентрация 50mg/ml във флакони по 5, 10 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има $t_{1/2\alpha}$ от 17 до 46 min, $t_{1/2\beta}$ 2,3 $\pm$ 0,5 h и ТПК от 100 до 150 ng/ml. ▲ Кетамин е *фенциклидинов (халюциногенен) дериват и антагонист на NMDA-рецепторите*. В анестетични дози той предизвиква транзитно състояние, описано като *дисоциативна анестезия* (седация, амнезия, дисоциация, аналгезия). Кетаминът предизвиква *повърхностен сън* (със запазени защитни, гълтателни и кашлични рефлексии), съчетан с *добре проявена аналгезия*. При ПНВ след събуждане може да се наблюдават халюцинации. Препаратът стимулира CCC, повишава сърдечната честота и артериалното налягане с 20–50%.

Показания: Някои диагностични (пневмоenceфалография, вентрикулография, миелография, лумбална пункция) и ортопедични болезнени манипулации обикновено в комбинация с други анестетици или миорелаксанти; за въвеждане в наркоза, наркоза при възрастни пациенти, краткотрайна наркоза при деца, *аналгезия на болни с изгаряния*.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) За *увод в анестезията* началната доза кетамин е 2–4 mg/kg i.v. или 7–8 mg/kg i.m. ПД, която се въвежда под форма на i.v. инфузия, е 1–2 mg/min. За *предизвикване на анестезия при възрастни* кетамин се въвежда бавно венозно. Доза от 2 mg/kg предизвиква наркоза след 30 s с продължителност 5–10 min. Дозата кетамин за възрастни варира от 1 до 4,5 mg/kg i.v. (2) За *премедикация на деца* препарат се предписва i.m. по 3 mg/kg т.м. За *предизвикване на анестезия при деца* кетамин се инжектира i.m. от 6,5 до 13 mg/kg т.м. (средно 10 mg/kg т.м.). Анестезията настъпва след 3–4 min и продължава от 12 до 23 min.

Взаимодействия. При комбинирана наркоза на кетамин с халотан се наблюдава бронходилатиращ ефект. Тази комбинация е предпочитана при болни с бронхиална астма.

Нежелани реакции: Камерни тахикардии, хипертензия, повишаване на централното венозно налягане и ударния обем на сърцето, кошмарни съновидения при ПНВ. **Противопоказания:** АХ, прекаран инсулт, ИБС, аритмии, епилепсия, повишено вътречерепно налягане.

NITROUS OXIDE – INN (ATC код: N01AX13)

● **Kalinoxal®** (Air Liquide Sante International) – компресиран двуазотен оксид 50%/50%, смесен в съотношение 1:1 с кислород, в стоманени или алуминиеви бутилки (с месингов вентил) с вместимост съответно 2, 5, 11, 15 и 20 L (оп. по 1 бр.). При температура 15 °C е под налягане 170 бара. ● **Nitrous Oxide®** (Неохим АД) – двуазотен оксид 96% по 7 и 9 kg в стоманени бутилки с вместимост до 12 dm³, изпитвани при работно налягане 12.5 MPa и на пробно налягане 19 MPa. ● **Nitrous Oxide Medicinal YES®** (Месер България ЕООД – втечен двуазотен оксид 100 об.% в стоманени бутилки. ▼ Двуазотният оксид (*райски газ*) е безцветен газ с характерна миризма. По-тежък е 1,5 пъти от въздуха. Не гори, но поддържа горенето. При смесване с етер нараства взривоопасността му. Кръвно/газовият коефициент на двуазотния оксид е нисък (0,47), поради което наркотичният му ефект се проявява бързо и бързо отзвучава. Около 10–15 min след прекратяване на наркозата той се ексхалира непроменен. Неговата МАК в кислород е 104%. Наркотичната активност на препарата е 25 пъти по-слаба в сравнение с етера, но наркотичната му ширина е много по-голяма. Той не дразни дихателните пътища, не повишава слюнчената и бронхиалната секреция. Наркозата се развива бързо. Периодът на въвеждане е приятен. Миорелаксиращата активност на препарата е слаба.

Показания: Самостоятелно в концентрация 35–45 об.% се използва за предизвикване на стадия на *аналгезия* при оказване на първа помощ и транспортиране във връзка с травми, изгаряне, болезнени инструментални изследвания, тежки ангинозни пристъпи, ОМИ, за обезболяване на раждането, в стоматологичната практика, за овладяване на неповлияя се с други лекарства бърбечни и жлъчни колики.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение. Инхалира се с помощта на маска или интубационна тръба. Оптималната концентрация, при която не се развива хипоксия, е 70–80 об.% райски газ и 20–25 об.% кислород. В повечето случаи въвеждането в наркоза се извършва с i.v. барбитурови или други анестетици и с двуазотния оксид само се поддържа наркозата. Ако концентрация 70–80 об.% се окаже недостатъчна за поддържане на необходимото ниво на хирургическа наркоза, към райския газ се добавя халотан*, етер или друг инхалационен анестетик. Наркозата се комбинира с нервно-мускулни блокери. За *обезболяване на раждането*, предимно през втория му период, много добре изразена *аналгезия* се получава при смес на райски газ и кислород или атмосферен въздух в съотношение 1:1. В такива случаи не се наблюдават асфиксия на плода и депресия на дишането на новороденото.

Нежелани реакции. Двуазотният оксид е нетоксичен за паренхимните органи. При ПНВ с атеросклероза и АХ, при които е необходимо да се достави достатъчно кислород за функциониране на жизненоважните органи, препаратът се прилага с повишено внимание. Наличието на примеси като азотен двуоксид, може да причини ларингоспазм и анемична хипоксия поради развитие на метхемоглобинемия. Продължителното приложение на препарата, например в комплексната терапия на тетанус, потиска синтеза на метионин и може да предизвика мегалобластна анемия и левкопения. Съобщава се за аборт, предизвикани от райски газ, сред медицински анестезиологични сестри. При пациенти със ССЗ в зависимост от степента на заболяването наркозата с райският газ може да предизвика повишаване на миокардния контрактилитет и сърдечния ударен обем, промени в артериалното налягане, повишаване на периферното съдово съпротивление. При болни с предхождаща БАХ е наблюдавано повишаване на пулмоналното съдово съпротивление. **Противопоказания:** Тежки заболявания на ЦНС, хроничен алкохолизъм, алкохолно опиянение.

NITROUS OXIDE, combinations – INN (ATC код: N01AX63)

● **Donopa®** (SOL S.p.a.) – 50%/50% v/v състен медицински газ (двуазотен оксид и кислород), напълнен под налягане 135 или 185 бара, в стоманена или алуминиева бутилка с обем 2, 2,7, 5, 15 и 20 литра със спирателен клапан, със или без вграден регулатор на налягането. Показан при възрастни и деца над 1 мес. с краткотрайна слаба до умерена болка (когато е необходимо *аналгезията* да стартира и приключи бързо), а също за седиране на тревожни пациенти в денталната медицина и хирургия. Допора може да се използва ≤ 6 h, без хематологичен мониторинг при болни без рискови фактори. Продуктът се инхалира от пациента с помощта на лицева маска при спонтанно дишане и специални предпани мерки. В денталната медицина трябва да се използва двойна маска (респ. алтернативно назална или назално-букална с подходяща вентилация). Не се препоръчва използването на ендотрахеална тръба..

PROPOFOL – INN (ATC код: N01AX10)

●**Diprivan®** (AstraZeneca UK Ltd) – емулсия масло във вода за инжектиране и i.v. инфузия с концентрация 10 mg/ml във флакони по 20 ml (оп. 5 бр.) и 50 ml (оп. 1 бр.) и в предварително напълнени спринцовки по 20 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ●**Profol®** (Claris Lifesciences Ltd.) – емулсия за инжектиране/инфузиране и i.v. инфузия с концентрация 10 mg/ml в стъклени флакони по 10, 20, 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Propofol Fresenius® 2%** (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – емулсия за инжектиране и i.v. инфузия с концентрация 20 mg/ml във флакони по 50 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ●**Propofol Hospira®** (Hospira UK Ltd) – емулсия за инжектиране и i.v. инфузия с концентрация 10 mg/ml във флакони по 20, 50 и 100 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ●**Propofol Lipuro® 1%** (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за инжектиране и i.v. инфузия 10 mg/ml – 20 ml (оп. 5 бр.). ●**Propofol Sandoz®** (Sandoz d.d.) – емулсия за инжектиране и i.v. инфузия с концентрация 10 mg/ml в ампули по 20 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 50 ml (оп. 1 и 5 бр.) и 100 ml (оп. 1 бр.). ▼ Пропофолът (2,6-disopropylphenol) се произвежда под форма на 1 или 2% фина емулсия, съдържаща соево масло и пречистен яйчен фосфатид. В черния дроб пропофол се конюгира с глюкуроновата киселина до водноразтворими глюкурониди, които се излъчват в 88% с урината и 2% – с фекалите. ▲ Пропофол е донор на NO. При начална доза 1,5–2,5 mg/kg т.м. i.v. и ПД 0,1 до 0,2 mg/kg/min той предизвиква анестезия с продължителност 2 h при *слаб аналгетичен ефект*. Анестезията настъпва след 30 s и протича гладко. При самото инжектиране пропофол предизвиква болка, която може да се предотврати при добавяне към препарата на 20 mg лидокаин. Болните се събуждат 5 до 10 min след прекратяване на въвеждането без оплаквания, свързани с наркозата. Пропофол предизвиква *амнезия*; проявява *антиеметична и антиконвулсивна активност*.

Показания: Краткотрайна моноанестезия, ввод в анестезията при сърдечно болни с добра функция на лявата камера и в комбинация с фентанил или суфентанил; за седиране на пациенти на възраст над 16 г. на апартана вентилация в интензивни отделения.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За *въвеждане в наркоза* се инжектира в доза от 1,5 до 2,5 mg/kg. Анестезията от тази доза продължава около 5 min. За *поддържане на наркозата* препарат се инжектира i.v. в доза 6 до 12 mg/kg/h заедно с инхалиране на обогатен с кислород въздух, плюс двуазотен оксид, морфиномиметици и нервно-мускулни блокери. За получаване на *седативен ефект* в отделенията за интензивни грижи пропофол се инфузира от 2 до 3 mg/kg/h продължително време.

Нежелани реакции: Пропофолът намалява съдовия тонус и предизвиква понижаване на периферната съдова резистентност и централното венозно налягане. Той понижава артериалното налягане до 70–80% в сравнение с изходното, при ПНВ и при болни, лекувани с бета-блокери, може да предизвика брадикардия. Препаратът проявява дозозависим отрицателен инотропен ефект, понижава ударния и минутния сърдечен обем до 35% в сравнение с изходното ниво (при което индиректно се повишава кислородната консумация в миокарда), апнея (изискваща апаратно дишане), бронхоспазм (свързан с хистаминолиберация). Много рядко (1:10 000) след продължително инфузионно приложение на пропофол е възможно промяна в цвета на урината в зелен. **Противопоказания:** Пациенти с нестабилна хемодинамика и нарушена левокамена функция.

N01B Местни анестетици

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Амиди: Articaine (Septanest®, Ubistesin® и Ultracain D-S®), Cathejell with Lidocaine®, Emla® (lidocaine/prilocaine), Fortacin®, Lidocaine, Mepivacaine (Scandonest®) ● Естери: Benzocaine, Chloroprocaine, Procaine, Oxybuprocaine, Proxymetacaine (Alcaine®) и Tetracaine (Dicain®) |
|---|

☞ Местните (локални) анестетици са слаби бази с рК_a 8–9. Като лекарства те се произвеждат под форма на соли, с което се подобрява разтворимостта им. След попадане в тъканите се дисоциират на катиони и аниони. В зависимост от рН на средата и рК_a на лекарството част от катионите (представляващи свободни молекули протониран анестетик) се депротонират, т.е. загубват протона при своя третичен азот и преминават през аксоналните мембрани чрез *проста дифузия*. В аксоплазмата част от нейонизираните (депротонизираните) молекули отново се протонират и *затварят* („запушват“) *вътрешните отвори на бързите натриеви канали*. При смесените нерви местните анестетици първо блокират провеждането на нервните импулси отначало по сетивните, а след това и по двигателните влакна. Действат върху немиелинизираните нерви и в областта на прищъпванията на Ранвие на миелинизираните. Понижават чувствителността на нервно-мускулния апарат към различни алгогени. Вероятно това им действие се опосредства от PGs. Първи се блокират ноцицепторите, после терморецепторите и последни тактилните рецептори. *Ефектът* на местните анестетици *се засилва и удължава* от вазоконстриктори (адреналин, норадреналин, фелипресин*), аналгетици, анксиолитици, общи анестетици. Местната анестезия може да се съчетае с невролептична аналгезия. *Активността* на местните анестетици *намалява* силно в кисела среда, при уремия, едновременно прилагане с глюкоза или калциеви препарати.

N01BA Естери на ПАБК

BENZOCAINE & LEVOMENTHOL & PROCAINE (АТС код: N01BA52)

●**Anaesthesol – Fio®** („Флора 02“ АД) – дермален разтвор 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ●**Anaesthesol Galen Pharma®** (Гален Фарма ООД) – дермален разтвор 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ●**Anesthesol („Тони – М“ ООД)** – дермален разтвор 60 ml в полипропиленова бутилка (оп. 1 бр.). ●**Anesthesol VT®** („Вета Фарма“ АД) – дермален разтвор в кафяви пластмасова бутилка по 100 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ●**Anesthesol Kupro®** („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор 100 ml в тъмни пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). В 100 ml от лекарствените продукти се съдържат 1% бензокаин,

1% прокаин, 1,5% левоментол (при втория и последния препарат 2,5%) и 96% етанол. ▲ Бензокаин и прокаин действат локално анестетично, а левоментол и етанол – антисептично.

Приложение: За получаване на повърхностна анестезия при *контузии* и *дисторзии* с един от дермалните разтвори се напоява памучен тампон и течността се втрива внимателно в кожата на болния участък. Процедурата се повтаря 2 до 3 пъти на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките.

CHLOROPROCAINE – INN (ATC код: N01BA04)

● **Nesacaine-MPF** (Methyl-Paraben Free) – инжекционни разтвори от 2 и 3% в многодозови флакони по 30 ml без консервант (оп. по 1 бр.). Локален анестетик от групата на естерите със сравнително слаба кардиодепресивна активност.

Показания: Инфилтрационна, периферна и епидурална анестезия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Дозировката на хлоропрокаин варира от много фактори: вид и продължителност на анестезията, големината на анестезираната повърхност, васкуларизация на тъканите, степен на нужната миорелаксия. **МЕД хлоропрокаин за възрастни е 800 mg.**

Нежелани реакции (с честота под 1%): Хипотензия, брадикардия, отоци; възбуда, отпадналост, дезориентация, конфузия, гърчове, замаяност, безсъзнание, треска, тремор; гадене, повръщане; преходно замъглено виждане; шум в ушите; дихателни нарушения, уртикария, анафилактоидни прояви; оцветяване и парене в областта на инжектиране.

Противопоказания: Повишена чувствителност към хлоропрокаин или други локални анестетици от групата на естерите; myasthenia gravis, конкурентно използване на бупивакаин, субарахноидална анестезия, интравенозно или интраартериално въвеждане.

OXYBUPROCAINE (вж. гл. S01HA)

PROCAINE* (ATC код: N01BA02)

PROXYMETACAINE (вж. гл. S01HA)

TETRACAINE (вж. гл. S01HA)

N01BB Амиди, вкл. комбинирани препарати

ARTICAINE & EPINEPHRINE (ATC код: N01BB58)

● **Primacaine Adrenaline 1/100 000®** (Laboratoires Produits Dentaires Pierre Rolland) – разтвор 1,7 ml в стъклени патрони, съдържащи 68 mg Articaine hydrochloride и 17 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Primacaine Adrenaline 1/200 000®** (Laboratoires Produits Dentaires Pierre Rolland) – разтвор 1,7 ml в стъклени патрони, съдържащи 68 mg Articaine hydrochloride и 8,5 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Septanest with Adrenaline 1/100 000®** (Laboratoires Septodont) – разтвор 1,7 ml в стъклени патрони, съдържащи 68 mg Articaine hydrochloride и 17 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Septanest with Adrenaline 1/200 000®** (Laboratoires Septodont) – разтвор 1,7 ml в стъклени патрони, съдържащи 68 mg Articaine hydrochloride и 8,5 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Ubistesin®** (3M Deutschland GmbH) – разтвор 1,7 ml в ампули, съдържащи в 1 ml по 40 mg Articaine hydrochloride и 6 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Ubistesin forte®** (3M Deutschland GmbH) – разтвор 1,7 ml в ампули, съдържащи в 1 ml по 40 mg Articaine hydrochloride и 12 mcg Epinephrine bitartrate (оп. 50 бр.). ● **Ultracain D-S®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – разтвор в ампули по 1,7 и 2 ml, съдържащи в 1 ml по 40 mg Articaine hydrochloride и 6 mcg Epinephrine hydrochloride (оп. 20 бр.). ● **Ultracain D-S forte®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – разтвор в ампули по 1,7 и 2 ml, съдържащи в 1 ml по 40 mg Articaine hydrochloride и 12 mcg Epinephrine hydrochloride (оп. 20 бр.). ▼ Артикаин рК₅₀ при 25 °C е 7,8, а СПП – 95%. Анестетичната му потентност е 4. ▲ Местният анестетичен ефект на Ultracain при проводна анестезия се проявява след 2 до 3 min и продължава от 45 до 90 min. Ефектът се потенцира от вазоконстрикторното действие на адреналина.

Показания: Комбинираните препарати, съдържащи артикаин и епинефрин (адреналин) се използват за получаване на проводна и терминална анестезия в денталната практика преди зъбни екстракции, ампутация или екстирпация на зъбната пулпа, перкутанна остеосинтеза, цистектомия, мукогингивални интервенции, резекция на коренов връх, подготвяне на кавитети и изпиляване коронките на витални зъби. Подходящи за инжектиране на Ultracain са спринцовките Uniject K и Uniject K vario. Препарат Ubistesin е показан при рутинни зъбни екстракции, препариране на кавитети и пълнене за коронки. Ubistesin forte е показан при дентологични интервенции, изискващи по-дълбока локална анестезия и по-силно ограничаване на локалния кръвоток: екстракция на фрактурирани зъби (остеотомия), екстракция и трепанация на сраснали зъби, перкутанна остеосинтеза, апикална остеотомия, мукогингивални операции, цистектомия.

Приложение: Преди екстракция на горни зъби без усложнения и при липса на възпалителна реакция е достатъчно депо от 1,7 ml на зъб, поставено вестибуларно. При необходимост от гингивален разрез или шев е достатъчно депо в небцето от около 0,1 ml от препарата за всяко убождане. За да се избегне интравазалното инжектиране на препарата, се прави аспирация преди всяко инжектиране.

Противопоказания: Свръхчувствителност към артикаин, адреналин и сулфит, пароксизмална тахикардия, абсолютна тахикардия, тесногълна глаукома. Интравенозното въвеждане на препарата е противопоказано. Не трябва да се използва препарат, на който е изтекъл означеният на опаковката срок на годност.

BUPIVACAINE – INN (ATC код: N01BB01)

● **Marcaine Spinal®** (AstraZeneca UK Ltd) – инжекционен разтвор 0,5% 4 ml (оп. 5 бр.). ● **Marcaine Spinal Heavy®** (AstraZeneca UK Ltd) – инжекционен разтвор 0,5% 4 ml (оп. 5 бр.). Препаратът *Marcaine Spinal Heavy* е подсилен с 80 mg

декстроза (глюкоза), което допълнително удължава ефекта. ▼ Бупивакаинът е амид с pK_b 7,7 при 25 °C, $t_{1/2}$ 2,4 h и СПП 96%. ▲ В сравнение с другите амиди бупивакаинът има *най-дълъг местен анестетичен ефект*, който се проявява след 5–10 min и продължава от 3,5 до 8,5 h. *Анестетичната му потентност е висока – 16.*

Показания: Подходящ за предизвикване на анестезия с продължителност 2–4 h при операции на долните крайници, в коремната и урологичната хирургия.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: За *периферна невронална блокада* се използват 0,25% разтвори в доза 15–20 ml. МЕД бупивакин за предизвикване на *инфилтрационна анестезия* при *възрастни* е 175 mg, а МДД – 400 mg. На *деца* препарат се прилага в доза 2 mg/kg. В *денталната практика* се използват 0,5% разтвори в обем от 1,8 до 3,6 ml. На *възрастни* се прилага *субарахноидално* в доза 15–20 mg. Дозите за *спинална анестезия* при *деца* са: до 5 г. – от 0,4 до 0,5 mg/kg; 6 до 15 г. – 0,3 до 0,4 mg/kg; над 15 г. – 0,25 до 0,3 mg/kg. Препоръчителното място за инжектиране е под L3.

Нежелани реакции: Брадикардия, артериална хипотония, възбуда, гърчове (при предозиране). **Противопоказания:** Бременност (при парацервикален блок бупивакин може да предизвика екстремна брадикардия у плода и смърт).

CATHEJELL with Lidocaine (ATC код: N01BB52) (Pharmazeutische Fabrik Montavit GmbH) – водноразтворим прозрачен гел съответно 8.5 или 12.5 g в стерилни еднодозови съгъваеми „спринцовки“ тип „акордеон“ (оп. по 5 и 25 бр.). В 1 g гел се съдържат 20 mg лидокаин (локален анестетик) и 0.5 mg хлорхексидин (ПАВ). Показан е за получаване на анестезия на лигавиците като лубрикант (овлажнител) при катетеризация, сондиране, ендоскопия или трахеална интубация. Използва се при *възрастни* и *деца* над 2 г. Прилага се от лекар или обучен медицински персонал.

EMLA® (ATC код: N01BB52) (Astra Lakemedel AB) (*не е в наличност*) – крем 5% в туби по 5 и 30 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем има lidocaine 25 mg и prilocaine 25 mg. Емла крем е *емулсионна система масло/вода*, в която маслената фаза се състои от евтектична смес на **лидокаин и прилокаин** в отношение 1:1. ▲ Лидокаин и прилокаин са местни анестетици от групата на амидите. Те стабилизират невронните мембрани, като потискат натриевия инфлукс, необходими за създаване и провеждане на импулси.

Показания: За получаване на местна анестезия на кожата при поставяне на игли за венозни системи или вземане на кръв; при повърхностни хирургични процедури; при обработка на рани на краката с цел отстраняване на болката при механичното им почистване; за получаване на повърхностна (контактна) анестезия на лигавицата на гениталиите, напр. преди повърхностни хирургични процедури или преди инфилтрационна анестезия, за получаване на повърхностна анестезия при кариес на предните зъби. **Приложение:** вж. табл. N1.

Таблица N1. Приложение на крем EMLA

Повърхност/възраст	Процедура	Дозиране
КОЖА Възрастни		Върху кожата се нанася дебел слой крем (1,5 g/10 cm ²) под оклузивна превръзка
	Поставяне на игли или хирургична обработка на локализираните рани.	Половин туба от 5 g за минимум 1 h и максимум 5 h.
	Процедури върху по-големи кожни повърхности (вкл. кожни присадки).	1,5–2 g/10 cm ² за минимум 2 h и максимум 5 h.
Деца Бейбета до 2 месеца Бейбета от 3 до 11 месеца Деца от 1 до 5 г. Деца от 6 до 11 г.	Болезнени процедури като поставяне на игли и хирургична обработка на локализираните рани.	до 1 g/10 cm ² за около 1 h, до 2 g/20 cm ² за около 1 h, до 10 g/100 cm ² за около 1 h, до 20 g/200 cm ² за около 1 h.
ГЕНИТАЛНИ ТЪКАНИ Възрастни	Хирургично лечение на локализираните рани (отстраняване на condylomata acuminata или при инжектиране на локални анестетици).	5–10 g за 5–10 min без оклузивна превръзка. Веднага след прилагане на крема се започва процедурата.
РАНИ НА КРАКАТА Възрастни	Механично почистване на рани на краката	Върху раната се нанася дебел слой крем – от 1 до 2 g/10 cm ² (макс. до 10 g). Раната се покрива със суха превръзка. Времето на приложение на крема е 30–60 min. Почистването на раната започва веднага след отстраняване на крема.

Взаимодействия: Във високи дози прилокаинът може да предизвика увеличаване на нивото на метхемоглобин, особено у пациенти, лекувани със сулфонамиди. При високи дози EMLA, трябва да се отчита възможността за проява на системна токсичност у пациенти, получаващи други анестетици или лекарства, структурно близки на локалните анестетици, тъй като в тези случаи токсичните ефекти се потенцират.

Противопоказания: Свръхчувствителност към локални анестетици от групата на амидите или някоя съставка на лекарствения продукт; вродена или идиопатична метхемоглобинемия. Поради недостатъчни данни за абсорбцията на крема той не трябва да се прилага върху открити рани освен върху рани на краката. Да се внимава при прилагане на EMLA при пациенти с atopичен дерматит; по-кратко време на прилагане (15–30 min) може да е достатъчно. EMLA не трябва да се прилага върху лигавицата на гениталиите на деца поради недостатъчните данни за абсорбцията. Доказано е обаче, че *при обрязване 1 g крем върху препуциума е безопасен*. Когато се използва близо до очите, EMLA трябва да

се нанася особено внимателно тъй като предизвиква дразнене на корнеята. EMLA не трябва да се прилага върху повредени тъпанчета. Тестовите с лабораторни животни показват, че EMLA крем, поставен в средното ухо, има ототоксичен ефект. Животни с неувредени тъпанчета обаче не показват аномалии. При бебета под 3 мес. обикновено се наблюдава клинично незначимо повишаване на нивата на метхемоглобин 12 h след прилагане на продукта. До получаване на достатъчно клинични данни кремът EMLA не трябва да се използва: преди вътрекожно инжектиране на живи ваксини (BCG); при деца до 12 мес., лекувани с метхемоглобин индуциращи лекарства (сулфонамиди и др.); при недоносени бебета на възраст <37 седмици.

LIDOCAINE – INN (ATC кодове: C01BB01, D04AB01 и N01BB02)

● **Lidiam®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – крем 4% в туби по 5 или 30 g съответно плюс 2 или 10 оклузивни превръзки (оп. по 1 бр.). ● **Lidocain Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 10 mg/ml в ампули (оп. по 5, 10 и 20 бр.) и флакони по 20 ml (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор с концентрация 20 mg/ml в ампули (оп. по 5, 10 и 20 бр.) и флакони по 20 ml (оп. 1 бр.). ● **Lidocain Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – унгвент 5% в туби по 40 g (оп. 1 бр.). ● **Lidocaine Claris® 1%** (Claris Lifesciences Ltd) – инжекционен разтвор по 20 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 25 бр.), 50 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 25 бр.), 100 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.) и 200 mg/20 ml във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Lidocaine Claris® 2%** (Claris Lifesciences Ltd) – инжекционен разтвор по 40 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 25 бр.), 100 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 25 бр.) и 200 mg/20 ml във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Lidocaine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 40 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.), 50 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.) и 200 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Lidocain Egis®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – 10% дермален спрей за външно приложение в стъклени бутилки по 38 g (оп. 1 бр. с механично пластмасово дозиращо устройство). Спреят съдържа ≥ 650 ЕД по 4.8 mg. ● **Lidocaine Vetprom®** (ВетПром АД) – инжекционен разтвор по 40 mg/2 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Lidocaine-Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – инжекционен разтвор с концентрация 10 mg/ml в ампули по 10 mg/ml (оп. по 10 и 100 бр.); инжекционен разтвор с концентрация 20 mg/ml в ампули по 5 и 10 mg/ml (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Versatis® 5%** (Grünenthal GmbH) – лечебен пластир, съдържащ 5% лидокаин, с размер 10 x 14 cm (оп. по 5, 10, 20, 25 и 30 бр.). ▼ Лидокаин е амид с рК_a 7,9, СГП 70±5%, и t_{1/2} 1,8±0,4 h. В черния дроб се метаболизира още при първото си преминаване до метаболит, притежаващ 60–80% от активността му. ТПК на лидокаина като ААЛ варира от 2 до 6 mcg/ml, а токсичната му плазмена концентрация в повечето случаи е над 10 mcg/ml (и рядко между 6 и 10 mcg/ml). ▲ Лидокаинът стабилизира невронните мембрани, като потиска натриевия инфлукс, необходим за създаване и провеждане на нервните импулси. Той има по-силен и по-продължителен местен *анестетичен ефект* в сравнение с прокаин. Неговата *антиаритмична активност* е селективна. Тя се проявява при венозно и мускулно прилагане и се дължи на блокиране натриевия инфлукс в клетките на миокарда, т. е. фаза 0 (фазата на бърза деполяризация), както и с ускоряване (скъсяване) на реполяризацията.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ① За получаване на *инфилтративна анестезия* при възрастни пациенти се използва 0,25% разтвор на лидокаин в обем не по-голям от 1000 ml или 0,5% разтвор до 500 ml. Ефект продължава 1–2 h. ② За предизвикване на *проводна анестезия* с продължителност 2–4 h се прилагат 25–50 ml 0,5% разтвор, а за блокада (паранефрална, вагосимпатикова) – 50 до 100 ml 0,5% разтвор. За удължаване на местния анестетичен ефект към 10 ml лидокаинов разтворът се добавят 2 (максимум 5) капки 0,1% адреналин. ③ В *денталната практика* се използват 2% концентрации на лидокаин, чийто ефект продължава 1–2,5 h. За получаване на *епидурална анестезия* лидокаин се прилага в концентрация 1,5–2%. Анестетичният ефект в този случай продължава 1–2 h. ④ За *спинална анестезия* се използва 5% лидокаин. ⑤ Лидокаиновият *крем или унгвент* се използва за получаване на *повърхностна анестезия* при рагади на гръдните зърна, изгаряне, хеморойди, поражения при рентгеново облъчване, кариес на предните зъби (като върхът на борчето се намазва с препарата), при пробване на протези, за обезболяване на областта от кожата преди поставяне на инжекция, за обезболяване преди ректоскопия, ендотрахеална манипулация (намазва се частта от тубуса, която се въвежда в трахеята). Подходящи за *йонофоретично лечение* на неврити са 5% разтвори на лидокаин. ⑥ За облекчаване на *постхерпетична болка* при възрастни и ПНВ се използва лидокаин под форма пластир. Болезнената зона трябва да се покрие с необходимия брой пластири (евентуално при тяхното моделиране може да се използва ножица) един път на денонощие в продължение на 12 h. ⑦ *Лидокаиновият спрей (10%)* се използва за обезчувствяване: а) на областта на операцията или мястото на инжектиране преди прилагане на локална анестезия в денталната медицина, оралната хирургия, оториноларингологията, гинекологията, дерматологията; б) при провеждане на ендоскопия или инструментално изследване. ЕД е 4,8 mg лидокаин. В повечето случаи се препоръчват 1 до 3 напръсквания (респ. ЕД), но при гинекологични манипулации са възможни ≥ 20 напръсквания (МЕД е 40 напръсквания за човек с т.м. 70 kg). Анестетичният ефект се проявява след около 1 min и продължава около 5 до 6 min. Изтръпването обаче може да продължи 15 min. *Лидокаиновият спрей не трябва да попада в очите и дихателните пътища!* ⑧ Като ААЛ лидокаин се прилага за лечение на *камерна тахикардия* (особено при ОМИ), а също за *профилактика на камерна фибрилация при ОМИ*. При камерна тахикардия се вливат струйно i.v. 50–75 mg лидокаин в продължение на 2 min. При липса на ефект дозата се повтаря през 5 до 10 min. При липса на ефект следва i.v. инфузия с 2–4 mg/min лидокаин.

НЛР при системна апликация: При *предозиране на лидокаин* се наблюдават артериална хипотония, дихателна депресия, гърчове, нарушена AV проводимост, метхемоглобинемия. Лидокаинът и неговите метаболити преминават диаплацентарно. При около 30% от новородените, на чийто майки е прилаган лидокаин по епидурален или парацервикален начин или като ААЛ, се наблюдава дихателна депресия и брадикардия. **НЛР при локална апликация:** Парене, временно зачервяване на кожата, еритем, урикария, временно пресипване (или загуба) на гласа, анафилактичен шок (изключително рядко). **Противопоказания:** II и III степен на AV блок, ЧН, хинидинова терапия, повишена чувствителност към лидокаин.

LIDOCAINE & PRILOCAINE (АТС код: N01BB20)

●**Fortacin®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.). Всеки флакон (контейнер) съдържа минимум 20 ЕД. ●**Lidocaine/Pilocaine Plethora®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.).

Показания: Първична преждевременна еякулация (*ejaculatio praecox*) при мъже.

Приложение: Едно напръскване на glans penis със спрея преди половия акт. ЕД спрей съдържа 7,5 mg лидокаин и 2,5 mg прилокаин. Второ напръскване (втора ЕД) може да се използва не по-рано от 4 h след първата. МДД включва 3 ЕД през 4 h.

Нежелани реакции: (1) *От страна на партньора* – хипоестезия, фарингеално дразнене, парене в гениталната област, еректилна дисфункция, еякулационна недостатъчност, абнормален оргазъм, главоболие, дразнене на кожата, генитален еритем и сърбеж, хиперпирексия, пениална болка. (2) *От страна на партньорката* – вулвовагинално парене, сърбеж и и/или болка, хипоестезия, главоболие, фарингеално дразнене, вагинална кандидоза, аноректален дискомфорт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност на един от партньорите към лидокаин или прилокаин.

MEPIVACAINE – INN (АТС код: N01BB53)

●**Mepivastesin®** (3M Deuschaland GmbH) – инжекционен разтвор 3% 1,7 ml в пълнители-патрони (оп. 50 бр.). ●**Scandonest®** (Septodont) – инжекционен разтвор 3% 1,8 ml в стъклен патрон (оп. 50 бр.). ●**Scandonest® 2% Special®** (Septodont) – инжекционен разтвор 2% 1,8 ml в стъклен патрон (оп. 50 бр.). В 1 ml от препарата има 36 mg мепивакаин и 18 mcg адреналин.

Показания: За получаване на инфилтрационна и проводна анестезия в денталната медицина. Подходящ е за получаване на проводна и терминална анестезия преди зъбни екстракции, ампутация или екстирпация на зъбната пулпа, мукогингивални интервенции, цистектомия, перкутанна остеосинтеза, резекция на коренов връх, подготвяне на кавитети, изпиляване на короните на витални зъби, неусложнени зъбни екстракции, препариране на кавиети и пълчета.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Прилага се с помощта на дентални инжекционни системи – *Citoject* и др. Локалният анестетичен ефект върху зъбната пулпа се проявява след 90–240 s и трае 60 min. Анестезията на меките тъкани продължава 1–4 h.

Противопоказания: Пациенти със ССЗ.

PRILOCAINE – INN (АТС код: N01BB04)

●**Takipril®** (Nordic Group B.V.) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml и 200 mg/10 ml в стъклени ампули (оп. по 10 бр.).

Показания: Спинална анестезия.

Приложение: Прилокаин се инжектира *интратекално в интервертебралното пространство* между L2/L3, L3/L4 или L4/L5 при строго съблюдаване на правилата за получаване на *субарахноидална анестезия*. За получаване на необходимата степен на сензорна блокада T10 се използват 2 до 3 ml 20% разтвор (= 40 до 60 mg). Средната продължителност на спиналната анестезия е от 100 до 130 min. Препоръчваната МЕД прилокаин е 80 mg.

Противопоказания: Свръхчувствителност към локални анестетици от групата на амидите; пациенти на антикоагулантна терапия; тежка анемия; метхемоглобинемия; декомпенсирана ХСН; сърдечни аритмии; кардиогенен или хиповолемичен шок.

ROMLA® (АТС код: N01BB20) (Elantis Farma S.R.L.) – крем в туби по 5 и 30 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем се съдържат 25 mg лидокаин и 25 mg прилокаин, които са местни анестетици от групата на амидите. ▲ Ромла осигурява локална анестезия посредством освобождаване на **лидокаин и приликаин** в епидермалните слоеве на кожата в близост до дермалните ноцицептори и сетивни нервни окончания.

Показания: За получаване на локална анестезия на кожата при вкарване на игла (например i.v. катетри или вземане на кръв), повърхностни хирургични процедури, преди инфилтрационна анестезия при възрастни и деца над 12 г., за улесняване на механичното почистване (дебридман) на варикозни язви при възрастни.

Таблица N2. Приложение на Ромла при възрастни и деца > 12 г.

Показание/Процедура	Дозиране и време на приложение
<i>Кожа</i>	
Вкарване на игла и хирургично лечение на локални лезии	2 g ($\approx \frac{1}{2}$ туба от 5 g/10 cm ²) за време от 1 до 5 h.
Лазерно премахване на косми от пациента	Максимална препоръчителна доза: 60 g. Максимален третирана площ: 600 cm ² за време 1–5 h.
Присаждане на кожа	$\approx 1,5$ –2 g/10 cm ² за време 2–5 h.
Кожа на мъжки гениталии преди инжектиране на локални анестетици	1 g/10 cm ² за 15 min.
Кожа на женски гениталии преди инжектиране на локални анестетици	1–2 g/10 cm ² за 60 min.
Язва(и) на краката само при възрастни	Около 1 до 2 g крем/10 cm ² до общо 10 g в язвата(ите) за 30–60 min.
<i>Генитална лугавица</i>	
Премахване на <i>condylomata acuminata</i>	≈ 5 до 10 g за 5–10 min.

Преди кюртаж на <i>collum uteri</i>	≈ 10 g се прилага в латералните форникси за 10 min.

Таблица N3. Приложение на Ромла при деца от 0 до 11 възрастни и деца > 12 г.

Възрастова група	Процедура	Дозиране и време на приложение
	Вкарване на игла и хирургично лечение на локални лезии	Около 1 g крем/10 cm ² /1 h.
Новородени и кърмачета от 0 до 2 мес.		До 1 g крем/10 cm ² /1 h.
Кърмачета от 3 до 11 мес.		До 2 g крем/20 cm ² /1 h.
Деца от 12 мес. до 5 г.		До 10 g крем/100 cm ² за 1 до 5 h.
Деца от 6 до 11 г.		До 20 g крем/100 cm ² за 1 до 5 h.
Деца с atopичен дерматит	Преди премахване на молуски	Време на апликация: 30 min.

Нежелани реакции: Метхемоглобинемия, петехии (след по-продължително приложение при деца с atopичен дерматит или mollusca contagiosa), локален сърбеж и оток. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лидокаин или прилокаин.

ROPIVACAINE – INN (АТС код: N01BB09)

●**Ropivacaine Chiesi**® (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – инжекционни разтвори от 0,2% и 1% по 10 и 20 ml в полиетиленови ампули (оп. по 5 бр.). ●**Ropivacaine HCl B. Braun**® (B. Braun Melsungen AG) – инжекционни разтвори от 0,2 и 0,75% по 10 и 20 ml в полиетиленови ампули (оп. по 1 бр.). ●**Ropivacaine Kabi**® (Каби Фрезениус ЕООД) – инжекционни разтвори от 0,2%, 0,5%, 0,75% и 1% по 10 и 20 ml в полипропиленови ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.).

(1) *Ропивакаин 0,2%* е показан при възрастни и деца над 12 г. за овладяване на остра болка при продължителна епидурална инфузия или интермитентно болус въвеждане при постоперативни и родилни болки, за регионални блокади, за продължителна блокада на периферни нерви посредством непрекъсната инфузия или интермитентни болус инжекции в постоперативния период. При деца от 1 до 12 г. се използва за еднократна и продължителна периферна нервна блокада. При новородени, бебета и деца до 12 г. е се прилага пери- и постоперативно за получаване на каудална епидурална блокада и продължителна епидурална инфузия. (2) *Ропивакаин 0,5%* е показан за интратекално приложение при хирургическа анестезия. (3) *Ропивакаин 0,75 и 1%* са показани за получаване на епидурални блокади (вкл. при цезарово сечение), големи нервни и регионални блокади.

URONT® (вж. гл. G04BX)

N01BC Естери на бензоената киселина

COCAINE* – INN (АТС код: N01BC01)

N01BX Други локални анестетици

CAPSICUM RENANTOS (АТС код: N01BX04) (Woerwang Pharma GmbH & Co.KG) – крем 0,05% в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 100 g крем се съдържат от 662.70 до 1829.18 mg гъст стандартизиран екстракт от лютти чушки, съответстващи на 53 mg капсаициноиди. Показан за симптоматично облекчение на болки в ходилото при хронична диабетична полиневропатия у възрастни. Назначава се 3 пъти на ден в доза (респ. ивица с дължина) 2 cm. Изчаква се перкутанната абсорбция на гела.

N02 АНАЛГЕТИЦИ

☞ Лекарства, облекчаващи болка, дължаща се на различни причини (аналгетици)

- Опиоидни аналгетици (предписват се на жълти бланки)
- Неопиоидни аналгетици

☞ Лекарства, облекчаващи болка, дължаща се на една причина или на специфичен болков синдром: *триптами* (мигрена), *карбамазепин* (невралгии), *глицерилтринитрат* (angina pectoris), *ГКС* и *НСПВЛ* (инфламаторна болка), *бутилскополамин* и *дотаверин* (спазъм на висцералните гладки мускули), *баклофен* и *тетразепам* (спазъм на скелетните мускули) и др. Тези лекарства не се класифицират като аналгетици.

☞ **Аджвантни лекарства** (анксиолитици, невролептици, антидепресанти), модифициращи възприемането на болката и отстраняващи придружаващите я симптоми на тревога, безпокойство, страх и депресия.

☞ **Анестетици** (обща и местна), използвани при хирургични операции, някои диагностични и други болезнени процедури.

N02A Опиоидни аналгетици(морфиномиметици)

☞ Наркотичните (опиоидни) аналгетици **повлияват болката** на централно, спинално и периферно ниво (особено във възпалените и наранените зони). Мощният им аналгетичен ефект, както и редица други техни ефекти, имат

рецепторен механизъм. Те са свързани с активиране на **специфични опиоидни рецептори** в ЦНС (мю, капа, делта и ORL1) – табл. N4. Активирането им предотвратява освобождаването на субстанция P (невротрансмитер и локален хормон, участващ в болковата перцепция и трансмисия), в резултат на което се прекъсва предаването на болковите импулси. Опиоидни рецептори са установени в corpus striatum, мозъчната кора, лимбичната система, средния мозък, хипоталамуса, продълговатия мозък, гръбначния мозък, периферните тъкани. Хипофизата съдържа голямо количество ендорфини, които при стресови състояния се освобождават в кръвния ток. Установени са два подвида мю-рецептори: μ_1 , чието стимулиране води до *аналгезия на супраспинално ниво*, еуфория и зависимост, и μ_2 -рецептори, чието активиране предизвиква респираторна депресия и потискане на чревната перисталтика. Със стимулиране на *капа-рецепторите* се свързва *аналгезията на спинално ниво* и дисфурията. Ролята на *делта-рецепторите* при човек не е достатъчно добре изяснена. С тяхното активиране се свързва *аналгезията на периферно ниво*. Стимулирането на ORL1 (opioid receptor like 1) рецепторите се свързва с развитието на толеранс. Изолирани са няколко групи **ендогенни опиоиди** (ендорфини – “ендогенни морфини”), *енкефалини*, *динорфини* и *ноцицептин с пептидна структура*. Ендорфините и динорфините са агонисти на трите вида опиоидни рецептори, енкефалините – мю- и делта-рецепторите, а ноцицептинът – ORL1-рецепторите. Ендорфините и енкефалините имат и неаналгетични ефекти върху настроението, дишането, СЧ моторика, ендокриниума. Те повлияват пресинаптичното освобождаване на други невротрансмитери – SP, ACh, DA, ГАМК.

☞ Морфиномиметиците имат **силен аналгетичен ефект** по отношение на различни типове болка с изключение на невропатичната (невралгична) болка. Те *потискат емоционалния компонент на болковата реакция* чрез въздействие върху фронталните дялове на мозъка (в резултат на което се променя оценката на болния за болковото усещане). Тяхната ефективност при екстеро- и проприоцептивна болка е по-висока в сравнение с ненаркотичните аналгетици, но за разлика от последните съществува риск от развитие на зависимост в случай на системното им приложение. Напоследък обаче се натрупаха данни показващи, че *при ставни възпалителни болки имунните клетки продуцират голямо количество ендогенни опиоиди*, които инхибират ноцицептивните нервни окончания. Морфиномиметиците потискат активността на ноцицептивните терминали чрез взаимодействие с пресинаптични рецептори.

☞ Съществуват **полови различия във възприемането на болката и развитието на толеранс**. За разлика от жените мъжете са склонни повече да анализират болката. При тях чрез сканиране на мозъка е установено, че болката активира структури, които са свързани с познавателната и аналитичната дейност. **При жените** се активират главно зони, свързани с емоциите. *Прогестеронът засилва биосинтеза на ендорфини в организма на жената. Естрадиолът потенцира морфиновата аналгезия и забавя развитието на толеранс. При продължително приложение прогестеронът повишава болковия праг и потенцира морфиновата аналгезия. Тестостеронът засилва аналгетичния ефект на морфина и забавя развитието на толеранс.* Според тяхната **аналгетична ефективност** морфиномиметиците могат да бъдат разделени на две основни групи: **а) Слабо ефективни** (показани при лека и умерена болка): codeine, dihydrocodeine, dextropropoxyphene*, nalbuphine* (парциален агонист), pentazocine* (парциален агонист). **б) Високоэффективни** (показани при силна болка): buprenorphine (парциален агонист), dextromoramide*, diamorphine (heroin)*, fentanyl, methadone, morphine, pethidine, tramadol.

Таблица N4. Селективност на морфиномиметиците и техните антагонисти спрямо опиоидергичните рецептори

Морфиномиметици	мю-рецептори	делта-рецептори	капа-рецептори
Morphine	+++	+	+
Codeine	+	+	+
Dextropropoxyphene*	+	+	+
Methadone	+++	—	—
Pethidine	++	+	+
Ethorphine*	++++	++++	++++
Fentanyl	++++	+	—
Sufentanyl*	++++	+	—
Pentazocine*	+	(+)	(++)
Ketocyclazocine*	+	(+)	(++)
Nalbuphine*	+	+	(++)
Buprenorphine*	(+++)	—	++
Tramadol	++	—	—
Антагонисти	мю-рецептори	делта-рецептори	капа-рецептори
Naloxone	+++	+	++
Naltrexone	+++	+	+++
Nalorphine*	++	—	(++)

Забележка: Незасенчените плюсове означават агонистична (стимулираща) активност, а незасенчените плюсове в скоби – парциална стимулираща активност. Засенчените плюсове означават антагонистична (блокираща) активност. Препаратът трамадол в допълнение инхибира реуптейка на NA и освен това освобождава 5-HT.

☞ **Други опиоидни ефекти.** ❶ Опиоидните аналгетици потискат центъра на кашлицата (антитусивен ефект) в продълговатия мозък. При препаратите кодеин, дихидрокодеин, етилморфин* и декстрометорфан този ефект е най-добре проявен при това без значимо потискане на центъра на дишането и се използва за симптоматично лечение на суха кашлица. ❷ Те понижават възбудимостта на дихателния център спрямо въглеродния диоксид поради което настъпва забавяне и задълбочаване на дишането. ❸ Свиват зениците (миотичен ефект), защото възбуждат централните парасимпатикови ядра на n. oculomotorius. ❹ Възбуждат химиорецепторите в пусковата (trigger) зона в area postrema на продълговатия мозък и действат еметично (особено морфин). ❺ Повишават настроението и създават чувство за

душевен комфорт, положително възприемане на обкръжаващата обстановка и жизнените перспективи независимо от обективната действителност (еуфоричен ефект). Този ефект е по-силен след повторно приемане на морфин и други опиоидни аналгетици. У някои болни може да се наблюдава обратното явление – лошо самочувствие, отрицателни емоции, т.е. дисфория. ❸ Морфиномиметиците понижават основната обмяна с около 25%. Те стимулират секрецията на антидиуретичен ефект и действат антидиуретично. ❹ Опиоидните аналгетици действат спазмогенно върху сфинктерите, а също – потискат чревния мотилитет. При по-продължително приложение това се проявява с обстипация, задръжка на урина и др. Особено силен спазмогенен ефект има морфинът върху sphincter Oddi.

➤ Наркотичните аналгетици **преминават диаплацентарно** и достигат високи концентрации във феталната кръв. Няма клинични доказателства, че еднократното или двукратното приложение по време на бременност на опиоиди в терапевтични дози и при съответни показания уврежда плода. Но това е възможно, ако тези лекарства се използват от майката продължително време за немедицински цели или бъдат предозирани в дните около очаквания термин. При хипертонна родилна дейност *петидин* нормализира тонуса и ритъма на маточните контракции. За обезболяване на раждането той може да се инжектира еднократно мускулно в доза 50 mg не по-рано от 60 min преди самото раждане, за да се избягнат НЛР от страна на новороденото – потискане на дихателния център, намаляване на неговия минутен дихателен обем и понижаване на кислородното насищане. В случай че се предвижда използване на опиоиден аналгетик за премедикация или по време на самото раждане, анестезиологът трябва да разполага с антиеметици (напр. метоклопрамид) и с опиоидни антагонисти (преди всичко налоксон).

N02AA Фенантренови опиоиди и техни полусинтетични производни

CODEINE (вж. гл. R05DA)

CODEINE & IBUPROFEN (АТС код: N02AA59)

• **Ibuprofen/Codeine phosphate rockspring®** („Rockspring Healthcare Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи кодеин 30 mg и ибупрофен 400 mg (оп. 30 бр.).

Показания: Симптоматично лечение на лека до умерена болка, която не е била облекчена в достатъчна степен от парацетамол или ибупрофен.

Приложение: Една таблетка през 4 до 6 h. ДД 6 таблетки.

Противопоказания: Повишена чувствителност към кодеин или НСПВЛ, пептична язва, анамнеза за СЧ кървене, бронхиална астма (вкл. аспиринова), тежка дихателна и/или СН, КК под 30 ml/min, тежка ЧН, colitis ulcerosa, повишена склонност към кървене, трети гестационен триместър, лактация, деца.

DIAMORPHINE* (Heroin*) (АТС код: N07BC06). Хероинът (*диацетилморфин*) има значително по-добра разтворимост в сравнение с морфина, което позволява получаването на концентрирани разтвори, които поради малките си обеми, са подходящи за продължителни подкожни инфузии при постоперативни болки и неоплазми. Еметогенният ефект на диацетилморфина е по-слаб, а аналгетичната му активност е по-голяма от тази на морфина. Поради много по-бързото развитие на зависимост в сравнение с морфина обаче в повечето страни, е забранен за производство и употреба. Има **PRC D** и **LRC L5**. В държави, в които е законово разрешена **евтаназия**, тя се осъществява обикновено с венозно въвеждане едновременно на комбинация от **кокаин и хероин** (популярна като **Speedball®**) с една спринцовка. В Република България и в повечето страни по света това е строго забранено от Закона.

Dihydrocodeine – INN (АТС код: N02AA08)

• **DHC Continus®** (Mundipharma Medical Co) – таблетки с изменено освобождаване по 60 и 90 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Дихидрокодеин е производно на кодеина с 12-часов аналгетичен и антитусивен ефект, свързани с рецепторен механизъм на действие.

Показания: Спондилартроза, болест на Бехтерев, РА, ХТБ; суха кашлица.

Рискова категория за бременност: В; D при продължително приемане или при предозирване в дните около очаквания термин.

Приложение: Лечението започва с 60 mg/12 h орално. При необходимост дозата се повишава стъпаловидно до 120 mg/12 h.

Нежелани реакции: Хипотензия, палпитации, брадикардия, периферна вазодилатация; повишаване на вътречерепното налягане; секреция на антидиуретичен хормон; спазъм на билиарния тракт и пикочните пътища; миоза; дихателна депресия при предозирване, хистаминолиберация, толеранс, психическа и физическа зависимост при продължителна употреба. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствения продукт или някоя от съставките му.

ETORPHINE* (АТС vet code: QN02AE90) (*тебаинов дериват*) – **много силен $\mu/\kappa/\delta$ -агонист**. Аналгетичният му ефект е >1000 пъти по-силен в сравнение с този на морфина. Еторфинът се прилага за бездвигане, особено на големи диви животни (слонове, хипопотами, носорози) по време на лов и с научно-изследователска цел, защото в този случай се използват много малки обеми лекарство, които се побират в сачма или малка капсула (пелета) на върха на стрела. Поради висока степен на риск за общественото здраве и вредния ефект от злоупотребата еторфин е **забранен за употреба в хуманната и ветеринарната медицина у нас** (ДВ, бр. 56/2003 г.).

MORPHINE HYDROCHLORIDE – INN (АТС код: N02AA01)

● **Morphine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционни разтвори по 10 mg/1 ml и 20 mg/1 ml (оп. по 10 и 100 бр.). Пиперидинфенантронов опиев алкалоид, изолиран от сънотворния мак (*Papaver somniferum* L.). ▼ Морфинът им р.о. бионаличност $24 \pm 12\%$, $t_{1/2}$ $1,9 \pm 0,5$ h, СПП $35 \pm 2\%$ и ТПК 65 ± 80 ng/ml. Метаболизира се предимно чрез глюкуроконюгация и се излъчва главно с урината. Независимо от пътя на въвеждане около 10% от приложената доза се екскретира непроменена със стомашния и чревния сок и претърпяват enteroхепатална рециркулация. Малка част морфин се излъчва в непроменен вид със слезите, млякото и урината. ▲ Морфинът проявява *моцнен аналгетичен ефект*, който на супраспинално ниво е свързан предимно с активиране на мю-рецепторите, на спинално ниво – с делта-рецепторите и на ниво периферна нервна система – с капа-опиоидните рецептори. Съществена особеност в аналгетичното действие на морфина и другите наркотични аналгетици е потискането на емоционалния компонент на болката чрез въздействие върху фронталните дялове на мозъка, в резултат на което се променя оценката на пациента за неговото състояние. Морфинът понижава възбудимостта на дихателния център към въглероден диоксид поради което забавя и задълбочава дишането. Той свива зениците поради възбуда на централните парасимпатикови ядра на п. oculomotorius. Възбужда пусковата зона в агеа postrema на продълговатия мозък и действа еметогенно. Повишава настроението, предизвиква чувство за душевен комфорт, на положително възприемане на обкръжаващата обстановка и жизнените перспективи, независимо от обективната действителност (еуфоричен ефект). Този ефект е по-силен след повторно приемане. У някои болни обаче може да се наблюдава обратното явление – лошо самочувствие и отрицателни емоции (дисфория). Понижава основната обмяна с около 25%. Засилва секрецията на вазопресин. Върху сфинктерите действа спазмогенно и предизвиква обструкция, задържа на урина и жлъчка. Особено силен е спазмогенният му ефект върху sphincter Oddi.

Показания: Като мощно аналгетично средство при травми, обширни изгаряния, малигнени неоплазми, ОМИ, за премедикация; в постоперативния период.

Рискова категория за бременност: C; D при продължително приемане или при предозиране в дните около очаквания термин.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Предписва се на *жълта рецептурна бланка*. (1) Инжектира се подкожно в доза за възрастни 5–15 mg. Ефект му се проявява след 10–15 min и продължава 4 до 5 h. Прилага се едновременно с атропин, който отстранява много НЛР (брадикардия, повръщане, спазъм на сфинктерите) на морфина. (2) МЕД морфин орално и подкожно: за деца от 5 до 6 г. е 2,5 mg; 7–9 г. – 3 mg; 10–14 г. – 5 mg; възрастни – 15 mg. МДД са три пъти по-големи от еднократните.

Взаимодействия: Общите анестетици, седативни и сънотворните лекарства, анксиолитиците, ТЦА и алкохола потенцират ефектите и токсичността на морфина и други наркотични аналгетици. *Конкурентни антагонисти* на морфина са налорфин*, налоксон и налтрексон. Подкисляването на урината засилва уринната екскреция на алкалоида.

Нежелани реакции: Скарлатиниформен, морбилиформен, везикулозен и булозен екзантем, сърбеж, уртикария, главоболие, умора, световъртеж, тремор, атаксия, импотенция, потискане на дихателния център (при предозиране) с развитие на периодично (Чейн-Стоксово) дишане и кома; мозъчен оток при нараняване на черепа, апатия, дисфория (рядко); бронхоспазм в по-високи дози (за който известна роля има хистаминолиберацията); брадикардия, СС колапс; повръщане, колики, запек; олигурия, задържа на урина; хипергликемия с глюкозурия; изпотвяне, хипотермия; удължаване действието на нервно-мускулните блокери; привикване, психическа и физическа зависимост. Поради спазъм на sphincter Oddi морфинът може рязко до повиши интрабилиарното налягане (около 10 пъти/10 min). Това често е причина за *влошаване на жлъчни колики*, а у холецистектомирани пациенти морфинът може да предизвика *синдром, наподобяващ ОМИ*. В този случай не само налоксонът, но и глицерилтринитратът (който разширява и жлъчните пътища) отстраняват жлъчните колики, а това може да доведе до тежки диагностични грешки. При такива пациенти са необходими *ЕКГ и други изследвания*. Друга НЛР на морфина е *върщането на панкреатичния сок* и задържането му в панкреаса, което повишава серумните нива на амилазата. Морфинът не трябва да се използва при остър панкреатит. Той *преминава диаплацентарно*. Абстинентният синдром от страна на фетуса се изразява в засилване на двигателната активност (интраутеринни движения на плода при заставане на бременната неподвижно). У *новородени* абстинентният синдром се проявява от няколко часа до 72 h след раждането, като нарушенията в основните метаболитни и физиологични процеси доминират в сравнение с психическите нарушения, докато при възрастните наркомани психическите нарушения са главните компоненти на този синдром. Абстинентните симптоми се проявяват в 50–90% от кърмачетата, родени от майки, пристрастени към морфин или героин. При *новородени* те се изразяват още със сълзотечение, саливация, профузни изпотвяния, кихане, повишен мускулен тонус, тремор; раздразнителност, силен плач; повръщане, диария; триене на крайниците (което може да доведе до интертриго); нарушения в дишането, цианоза, хипертермия, епилептиформени гърчове. **Противопоказания:** Остър хирургичен корем до изясняване на диагнозата, повишено вътречерепно налягане (напр. при черепномозъчни травми); ХОББ; тежки гръдни операции; шофиране и работа с машини без опора по време на действие на препарата, панкреатит.

MORPHINE SULFATE – INN (ATC код: N02AA01)

● **Doltard®** (Takeda Pharma A/S) – таблетки с удължено освобождаване 30 mg (оп. по 100 бр.). ● **MST Continus®** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване по 10, 30, 60 и 100 mg (оп. по 50 и 60 бр.). ● **Substitol®** (Mundipharma GmbH) – капсули с удължено освобождаване по 120 и 200 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ▼ Морфинсулфатът се резорбира напълно след орално приемане, като депо-таблетките, които са с контролирано освобождаване, поддържат стабилни плазмени нива в продължение на 12 h.

Показания: За получаване на продължителна аналгезия при ХТБ, тежки травми, изгаряне, в постоперативния период (но след 24-ия час).

Рискова категория за бременност: C; D при продължително приемане или при предозиране в дните около очаквания термин.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Предписва се на жълта рецептурна бланка. Дозировката на препарата трябва да се индивидуализира. (1) При възрастни пациенти със силни болки обикновено се започва с 30 mg/12 h орално. При липса на аналгезия ДД се увеличава стъпаловидно с 25–50%. При ПНВ се използват по-ниски дози. В постоперативния период след първите 24 h и при пациенти с т.м. <70 kg морфин сулфат се приема по 20 mg/12 h, а при пациенти >70 kg – 30 mg/12 h. (2) На деца > 5 г. се назначава при много силна болка в доза 0,2–0,8 mg/kg/12 h.

Взаимодействия: Общите анестетици, седативни и сънотворните лекарства, анксиолитиците, ТЦА и алкохола потенцират ефектите и токсичността на морфина и други наркотични аналгетици. Конкурентни антагонисти на морфина са налоксон и налтрексон. Подкиселяването на урината засилва уринната екскреция на алкалоида.

Нежелани реакции: Палпитации, зачервяване на лицето, седация, сънливост, потискане на булбарните центрове, повишаване на вътречерепното налягане, миоза, зрителни нарушения, гадене, повръщане, толеранс, мускулна ригидност, жлъчни колики, задръжка на урина, обстипация, халюцинации, зависимост. **Противопоказания:** Остър хирургичен корем до изясняване на диагнозата, повишено вътречерепно налягане; респираторна депресия, повишена чувствителност към морфинсулфат; шофиране и работа с машини без опора по време на действие на препарата, панкреатит.

OXYCODONE – INN (ATC код: N02AA05)

● **Oxycodone Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.).

● **Oxycodone Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 10 и 20 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 56 и 100 бр.).

● **Oxycontin®** (Mundipharma GmbH) – таблетки с изменено освобождаване по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Oxylan®** (G. L. Pharma GmbH) – таблетки по 5, 10, 20, 40 и 80 mg с удължено освобождаване (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▲ Оксикодон (дихидрооксикодонин) е полусинтетичен опиоиден аналгетик. При орално приложение ефектът на таблетките с контролирано освобождаване се проявява след 10–15 min и продължава до 12 h.

Показания: Умерени до силни болки – посттравматични, постоперативни, ХТБ (често в комбинация с ненаркотични аналгетици) и др.

Рискова категория за бременност: В (D, ако се използва продължително време или във високи дози в дните около термина).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновено при възрастни се започва с 10 mg/12 h.

Взаимодействия: Фенотиазините могат да отслабят аналгетичния ефект на оксикодон и други опиоиди. Неговата токсичност се засилва от МАОИ, ТЦА, общи анестетици, анксиолитици, хипнотици, алкохол.

Нежелани реакции: С честота над 10% – хипотензия, отпадналост, замаяност; гадене, повръщане; от 1 до 10% – повишена раздразнителност, главоболие, безпокойство, объркване, отслабване на условните рефлекс и вниманието, анорексия, стомашни и жлъчни колики, ксеростомия, запек, диспнея; под 1% – депресия, халюцинации, парадоксално стимулиране на ЦНС, повишаване на интракраниалното налягане, кожни обриви, урикария, паралитичен илеус, хистаминолиберация, толеранс, зависимост. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към оксикодон и неговите компоненти; жлъчни колики; съмнение за остър хирургически корем; консумация на алкохол по време на лечението; шофиране и работа с машини без опора по време на действие на препарата.

OXYCODONE & NALOXONE (ATC код: N02AA55)

● **Oxycodon/Naloxone Teva® 10 mg/5 mg** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 10 mg оксикодон и 5 mg налоксон (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Oxycodon/Naloxone Teva® 20 mg/10 mg** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 20 mg оксикодон и 10 mg налоксон (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 2.5 mg/1.25 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 2.5 mg оксикодон и 1.25 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 5 mg/2.5 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 5 mg оксикодон и 2.5 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 10 mg/5 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 10 mg оксикодон и 5 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 15 mg/7.5 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 15 mg оксикодон и 7.5 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 20 mg/10 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 20 mg оксикодон и 10 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Targin® 40 mg/20 mg** (Mundipharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 40 mg оксикодон и 20 mg налоксон (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Комбинацията е пример на синергоантагонизъм. При орална апликация опиоидният антагонист налоксон предотвратява констипация ефект на оксикодон, но не повлиява аналгетичния му ефект. Причината е, че *оралната бионаличност на налоксон е незначителна*, поради екстензивен метаболизъм в СЧТ. Аналгетичният ефект на оксикодон продължава 12 h.

Показания: Болка, която може да бъде овладяна само от морфиномиметици, вкл. ХТБ.

Приложение: Targin се прилага 2 пъти на ден през интервали от 12 h. Старира се с най-ниската дозировка. ДД се титрира и индивидуализира постепенно през няколко дни. МДД е 400 mg оксикодон.

Нежелани реакции: Намален апетит, неспокойство, еуфория, патологично мислене, главоболие, нарушено зрение, световъртеж, стенокарден пристъп, тахикардия, диспнея.

PARACETAMOL & CODEINE PHOSPHATE (ATC код: N02AA59)

● **Co-Codamol® 500 mg/30 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи парацетамол – 500 mg mg и кодеин – 30 mg (оп. по 8, 10, 16, 20, 24 и 30 бр.). ● **Co-Codamol® 1000 mg/60 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи парацетамол – 1000 mg mg и кодеин – 60 mg (оп. по 8, 10, 16, 20, 24 и 30 бр.). ▼ *Кодеинът се*

метаболизира от чернодробния ензим CYP2D6 до морфин. При дефицит на този ензим е невъзможно да се достигне желания аналгетичен ефект. Сред африкано-етиопската популация честота на този ензимен дефект достига около 30%, а при кавказката е 7%.

Показания: За облекчаване на умерена до силно изразена болка при възрастни и деца над 12 г. Кодеинът е показан при пациенти над 12 г. за облекчаване на остра, умерено изразена болка, която не може да се овладее от с ненаркотични аналгетици (например парацетамол или ибупрофен), приложени самостоятелно.

Приложение: Продължителността на лечението с Co-Codamol е максимум до 72 h. **(1)** На възрастни, вкл. ПНВ препаратът се препоръчва в орална доза 1 или 2 таблетки през интервали не по-кратки от 4 h, като МДД парацетамол е 4000 mg. При КК 10–50 ml/min се препоръчва по 1 таблетка Co-Codamol 500 mg/30 mg/6 h, а при КК < 10 ml/min – по 1 таблетка Co-Codamol 500 mg/30 mg/8 h. При УЧФ интервалът между две ЕД Co-Codamol 500 mg/30 mg трябва да е поне 8 h, а МДД парацетамол – 2000 mg. **(2)** При деца ≥ 16 г. с т.м. > 50 kg с НБФ се препоръчва по 1 таблетка Co-Codamol 500 mg/30 mg/6 h, като МДД е 6 таблетки. **(3)** При деца от 12 до 15 г. с НБФ се препоръчва по 1 таблетка Co-Codamol 500 mg/30 mg/4 h, като МДД е 4 таблетки.

Нежелани реакции: Сънливост, главоболие, пристъпи на изпотяване, зрителни смущения, гадене, запек, повръщане, ксеростомия, отпадналост, тромбоцитопения, левкопения, хепатотоксичност, обриви, уртикария, еритем, нефротоксичност (при продължително лечение). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към парацетамол, кодеин или някое от помощните съставки (соля, фастъци, повидон, силициев или титанов диоксид, целулоза, нишесте, талк, манитол, полиол); постоперативно след тонзилектомия и/или аденектомия при всички педиатрични пациенти поради риск от апнея; кърмене; пациенти, за които е известно, че са свръхбързи метаболизатори на CYP2D6; остра бронхиална астма; респираторна депресия; черепно-мозъчни травми; повишено интракраниално налягане; остър алкохолизъм; ЧН; след операция на жлъчните пътища; комедикация с MAOI до 14 дни след тяхната употреба.

N02AB Фенилпиперидинови производни

FENTANYL – INN (ATC кодове: N02AB03 и N01AH01)

●**Breakyl®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – *букален филм* в сашета, съдържащи фентанил съответно по 200 mcg /0.78 cm², 400 mcg/1.56 cm², 600 mcg/2.34 cm², 800 mcg/3.11 cm² и 1200 mcg/4.67 cm² (оп. по 3, 4, 10, 28 и 30 бр.). Представлява разтворим, правоъгълен, плосък и гъвкав филм с розова и бяла страна, доставящ активното вещество директно в кръвния ток. Розовата страна съдържа фентанил, а бялата минимизира неговото освобождаване в слюнката.

●**Breakyl Start®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – *букален филм* в сашета, съдържащи фентанил съответно по 200 mcg/0.78 cm², 400 mcg/1.56 cm², 600 mcg/2.34 cm², 800 mcg/3.11 cm² и 1200 mcg/4.67 cm² (оп. по 3, 4, 10, 28 и 30 бр.).

●**Effentora®** (Teva B.V.) – *букални таблетки* по 100, 200, 400, 600 и 800 mcg (оп. по 4 и 28 бр.). ●**Fentanyl Richter®** (Gedeon Richter PLC) – *инжекционен разтвор* 100 mcg/2 ml (оп. 10 бр.) и 250 mcg/5 ml (оп. 50 бр.). ●**Fentastad®** (Stada Arzneimittel AG) – *трансдермални терапевтични пластири*, освобождаващи фентанил съответно по 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h и 100 mcg/h (оп. по 5 бр.). ●**Fentoril®** (Софарма АД) – *инжекционен разтвор* 100 mcg/2 ml (оп. 10 и 100 бр.) и 250 mcg/5 ml в ампули (оп. по 5 и 50 бр.). ●**lonsys®** (Incline Therapeutics Europe Ltd) – TTS, освобождаваща фентанил 50 mcg/h (оп. по 80 и 480 бр.). ●**Lunaldin®** (Gedeon Richter PLC) – *сублингвални таблетки* по 100, 200, 300, 400, 500 и 600 mcg (оп. по 10 и 30 бр.).

За овладяване на внезапна (пронизваща) болка при възрастни пациенти на опиоидна терапия за ХТБ. ●**Vellofent®** (Анжелини Фарма България ЕООД) – *сублингвални таблетки* по 67, 133, 267, 400, 533 и 800 mcg (оп. по 3, 4, 15 и 30 бр.). За овладяване на внезапна (пронизваща) болка при възрастни пациенти. ●**Victanyl®** TTS („Активис“ ЕАД) – *трансдермални терапевтични пластири*, освобождаващи фентанил съответно по 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h и 100 mcg/h (оп. по 3, 4, 5, 8, 10, 16 и 20 бр.). ▲ Фентанил е силен агонист на мю-опиоидните рецептори, но за разлика от суфентанил не повлиява делта- и капа-рецепторите. Има мощно (80–100 пъти по-силно от морфина) обезболяващо действие. Максималният му ефект се проявява още в първите 2–3 min след венозно инжектиране, задържа се около 30 min, постепенно намалява и напълно отзвучава в продължение на 60–90 min.

▲ Фентанил е силен агонист на мю-опиоидните рецептори, но за разлика от суфентанил не повлиява делта- и капа-рецепторите. Има мощно (80–100 пъти по-силно от морфина) обезболяващо действие. Максималният му ефект се проявява още в първите 2–3 min след венозно инжектиране, задържа се около 30 min, постепенно намалява и напълно отзвучава в продължение на 60–90 min.

▲ Фентанил е силен агонист на мю-опиоидните рецептори, но за разлика от суфентанил не повлиява делта- и капа-рецепторите. Има мощно (80–100 пъти по-силно от морфина) обезболяващо действие. Максималният му ефект се проявява още в първите 2–3 min след венозно инжектиране, задържа се около 30 min, постепенно намалява и напълно отзвучава в продължение на 60–90 min.

▲ Фентанил е силен агонист на мю-опиоидните рецептори, но за разлика от суфентанил не повлиява делта- и капа-рецепторите. Има мощно (80–100 пъти по-силно от морфина) обезболяващо действие. Максималният му ефект се проявява още в първите 2–3 min след венозно инжектиране, задържа се около 30 min, постепенно намалява и напълно отзвучава в продължение на 60–90 min.

Рискова категория за бременност: В; D при продължително приложение или предозиране в дните около очаквания термин.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: **(1)** Фентанил се прилага за премедикация в доза 50–100 mcg мускулно 30 min преди операцията; за обезболяване по време на операция 100–250 mcg (2–5 ml) бавно венозно или под форма на капкова инфузия (в 500 ml 5% глюкоза или сорбитол); в *постоперативния период* се инжектира мускулно в доза 50–100 mcg при нужда през 3–6 h. За предизвикване на *невролептична аналгезия* у възрастни към 500 ml 5% разтвор на глюкоза се добавят 50 mg дроперидол* (бутирофенонов невролептик) и 1 mg фентанил. По време на въвеждане в наркоза. Разтворът се влива със скорост 20–30 ml/min. При поява на пълна аналгезия, двигателно спокойствие, вегетативна устойчивост и липса на емоционални реакции при запазена яснота на съзнанието, скоростта на въвеждане се намалява на 3–5 ml/min. При необходимост се прави интубация. Равномерна невролептична аналгезия по време на операция се поддържа със скорост на вливане от 1 до 3 ml/min. В края на операцията количеството на венозно инфузиран разтвор се намалява постепенно и вливането се прекратява. Постоянната инфузия на фентанил ефективно потиска хемодинамичния и хормоналния отговор към интраоперативни болкови стимули. Плазмени концентрации на фентанил от 20 ng/ml, постигнати чрез неговата i.v. инфузия, са достатъчно ефективни за поддържане на сърдечната честота и артериалното налягане стабилни. При болки, свързани с ОМИ, тежък стенокарден пристъп, болезнени манипулации или за предотвратяване развитието на травматичен шок фентанил се прилага мускулно или венозно в доза 0,5 до 2 ml 0,005% разтвор един или няколко пъти (през 30 min). **(2)** TTS системи, съдържащи фентанил с контролирано освобождаване, са показани при ХТБ; болка, причинена от кокс- и/или гонартроза; хронични невропатични болки, свързани с радикулопатии,

посттравматични и постхерпетични невралгии, диабетична полиневропатия, фантомни болки с постоянна скорост. По този начин се поддържа ТПК на фентанил и аналгезия в продължение на 72 h. Пластирът се залепва върху неувредена и суха повърхност на кожата на рамото, гърдите или гърба след внимателно почистване на кожата (евентуално остригване, но не и обръсване), като се притиска леко, за да се осъществи добър контакт и се оставя там в продължение на 72 h. Следващият пластир се залепва на ново място. Обикновено се започва с най-ниската доза – 25 mcg/h. При недостатъчен аналгетичен ефект дозата се увеличава след 72 h с 25 mcg/h. При т.т. над 40 °C серумните концентрации на препаратите се повишават поради засилване на перкутанната резорбция. (3) Фентанил под форма на сублингвален филм или лингвети се прилагат за овладяване на *пробождаща болка* у възрастни болни с карцином, които вече получават поддържаща опиоидна терапия за ХТБ. Пробождащата болка е транзиторно изостряне на болката на фона на овладяна ХТБ. Пациенти на поддържаща опиоидна терапия са тези, които приемат следните ДД опиоиди: морфин – поне 60 mg орално, фентанил – 25 mg/h като TTS, оксикодон – 30 mg орално, хидроморфон – 8 mg орално или аналгезираща доза от друг опиод за ≥ 7 дни. В случай, че пациентите имат повече от 4 епизода на пробождаща болка на ден, преди да започне процес на титриране на сублингвалните форми на фентанил, трябва да се вземе под внимание увеличаване на ПД. Началната ЕД на сублингвалните форми е 200 mcg/4 h като се титрира във възходяща посока според нуждите и се използват наличните концентрации (200, 400, 600, 800 и 1200 mcg). Ако обаче 30 min след приложение на фентанил не настъпи облекчение на болката и болният понася дозата, се прилага следващата по-висока доза за лечение на новия епизод на пробождаща болка. Сублингвалните фентанилови форми трябва да се прилагат само един път на епизод. Тяхното приложение се прекратява, ако епизодите отзвучат. Букалният филм фентанил се прилага след навлажняване с езика на букалната лигавица; розовата страна на филма трябва да влезе в плен контакт с мукозата на врешната страна на бузата. За да прилепне здраво, филмът се задържа и притиска със сух палец и показалец поне 5 s. (4) Болни, които употребяват инсулин, ГКС, антихипертензивни препарати или антидислипидемични средства, както и болни с нарушена проводимост на сърцето имат повишена чувствителност към препарата. В тези случаи се използват по-ниски дози. При значителни нарушения във водно-електролитния баланс фентанил се прилага едва след нормализирането му. Известна резистентност към аналгетичното действие на фентанила е установена у пациенти със силно развита мускулатура, морфинисти, алкохолици и пушачи.

Взаимодействия: Анксиолитиците, хипнотиците, ТЦА и алкохолът могат да потенцират НЛР на фентанила. Дроперидол потенцира аналгетичния ефект на фентанил. Фенотиазините антипсихотици могат да намалят аналгетичния ефект на морфиномиметиците.

Нежелани реакции: С честота над 10% – хипотензия, брадикардия; потискане на дишането, седация, сънливост; гадене, повръщане, констипация. С честота 1–10% – сърдечни аритмии, ортостатична хипотензия, паметови смущения, миоза, спазъм на жлъчните пътища. С честота под 1% – конвулсии, диестезия, парадоксикална възбуда на ЦНС, делир, замаяност; еритем, сърбеж, уртикария, секреция на антидиуретичен хормон; спазми на жлъчните пътища; бронхоспазм, ларингоспазм; спазъм на пикочните пътища; при продължителна употреба – физическа и психическа зависимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към фентанил или неговите компоненти, повишено вътречерепно налягане, тежка дихателна депресия, тежка ЧН или БН.

PETHIDINE (АТС код: N02AB02)

● **Lydol®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор за s.c., i.m. или i.v. инжектиране 100 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр). ▼ Синтетичен морфиномиметик с pK_b 8,7, $t_{1/2}$ 2,4 до 4 h и СПП 64%. ▲ Аналгетичният му ефект е по-слаб и по-краткотраен в сравнение с този на морфин, но за разлика от последния петидин действа и спазмолитично.

Показания: Силни бъбречни и други колики, съдови спазми, обширно изгаряне, ОМИ, кардиална астма, тежки травми; за премедикация, в постоперативния период; неоперабилни неоплазми.

Рискова категория за бременност: В; D при продължително приложение или предозиране в дните около очаквания термин.

Рискова категория за кърмене: L3 (в ранния пуерпериум); L2.

Приложение: (1) На *възрастни* се инжектира *подкожно или мускулно* по 25–100 mg 1–2 пъти на ден. (2) На *деца* петидинът се инжектира *мускулно или подкожно* в доза от 0,5 до 2 mg/kg през интервали от 4–6 h.

Взаимодействия: Антипсихотиците, анксиолитиците, хипнотиците, ТЦА и алкохолът могат да потенцират НЛР на петидина и другите морфиномиметици.

Нежелани реакции: Хипотензия, отпадналост, сънливост, замаяност, анорексия, гадене, повръщане, констипация, спазъм на жлъчните и пикочните пътища, задръжка на урина, хистаминолиберация, главоболие, паметови смущения, дихателна депресия, болка в мястото на инжектиране, кожни обриви, уртикария, повишаване на интракраниалното налягане, паралитичен илеус, толеранс, зависимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към петидин; пациенти, лекуващи се с МАОИ или лекувани с тези лекарства 2 седмици преди използване на морфиномиметика; шофиране и работа с машини без опора по време на действие на петидин.

REMIFENTANIL (вж. гл. N01AH)

N02AC Дифенилпропиламинови производни

METHADONE (вж. гл. N07BC)

N02AE Орипавинови производни

BUPRENORPHINE – INN (ATC код: N02AE01)

● **Buprenorphine Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals) – трансдермални терапевтични пластири, освобождаващи buprenorphine съответно по 35 mcg/h, 52.50 mcg/h и 70 mcg/h (оп. по 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24 бр.). ▲ Представлява производно на тебаина, което се свързва с мю- и капа-опиоидните рецептори в ЦНС и има силен аналгетичен ефект.

Показания: Умерена до силна ХТБ и силна болка от друг произход, която не се повлиява от ненаркотични аналгетици. Вж. още N07BC01.

Приложение: При възрастни пациенти ДД бупренорфин се коригира в зависимост от силата на болката, индивидуалната реакция и характера на заболяването. Препоръчва се да се започва с най-ниската възможна доза, която облекчава болката. Първата оценка на аналгетичния ефект трябва да се направи след 24 h. Дозата трябва внимателно да бъде титрирана до постигане на аналгезия. *Пластирът се залепва в горната част на гърба или гъдите под ключицата.* В случай, че има окосмяване, то се отстранява с ножица (не с бръснене!). При УБФ не е необходима промяна в ДД, но при УЧФ поради промяна в метаболизма на бупренорфин е възможно титриране на дозата.

Взаимодействия: Анестетиците, опиоидните аналгетици, сънотворните средства, анксиолитиците, антидепресантите, невролептиците и алкохолът потенцират централните ефекти на бупренорфин. Лекарствата индуктори или инхибитори на CYP3A4 могат да повлияят активността на продукта.

Нежелани реакции: Загуба на апетит, паметови нарушения, безпокойство, кошмарни сънища, тревожност, отслабване на либидото, промени в настроението, халюцинации, зависимост, атаксия, зрителни смущения, миоза, потискане на дишането, циркулаторен колапс, ксеростомия, задръжка на урина, алергични прояви, отпадналост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, опиоидна зависимост, тежко увреден дихателен център, комедикация с МАОИ през последните 14 дни, myasthenia gravis, delirium tremens, алкохолна консумация, бременност, кърмене, шофиране.

N02AX Други опиоиди

TAPENTADOL – INN (ATC код: N02AX06)

● **Palexia®** (Grünenthal GmbH) – филм-таблетки по 50, 75 и 100 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.); перорални разтвори 0,4% 100 ml и 2% по 10 и 200 ml в полипропиленови бутилки (оп. по 1 бр. с градуирана през 0,25 ml мерителна спринцовка с обем 5 ml). ● **Palexia retard®** (Grünenthal GmbH) – таблетки с удължено освобождаване по 25, 50, 100, 150, 200 и 250 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ▲ Тапентадол е мю-опиоиден агонист и инхибитор на норадреналиновия ъптейк.

Показания: Облекчаване на умерена до силна хронична болка при възрастни пациенти.

Приложение: Препоръчва се да се започне с 50 mg тапентадол през 4 до 6 h (със или без храна), като отначало се използват пероралните разтвори. В първия ден може да се приеме допълнителна доза от 50 mg около 1 h след първата, ако не е била овладяна болката. После ДД се титрира индивидуално до постигане на адекватна аналгезия и намаляване на НЛР. МДД за възрастни – 600 mg.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, тежка бронхиална астма, хиперканея, остър хирургически корем с неизяснена етиология, паралитичен илеус, остра интоксикация с алкохол и/или потискащи ЦНС средства.

TILIDINE – INN (ATC код: N02AX01)

● **Tilidine Sopharma®** (не е в наличност) (Sopharma AD) – перорален разтвор с концентрация 100 mg/ml във флакони по 10 ml с откапващо устройство (оп. 1 бр.). В 1 ml има 40 κ (= 100 mg). ▲ Тилидин е синтетичен морфиномиметик. В сравнение с морфина не предизвиква обстипация и рядко води до зависимост.

Показания: Силен болков синдром при неоплазми; постоперативни болки; неврити, невралгии (вкл. невралгия на троичния нерв).

Приложение: При възрастни и деца над 14 г. тилидин се прилага орално в доза от 5 до 20 κ 3–4 пъти дневно. За аналгезия в оперативната практика МЕД тилидин за възрастни е 150 mg p.o. На деца от 2 до 10 г. той се предписва по 1 капка на година възраст 3–4 пъти дневно; деца от 11 до 14 г. не повече от 10 κ на прием.

Взаимодействия: Тилидин потенцира централния депресивен ефект на алкохола, други морфиномиметици, барбитурати, анксиолитици, общи анестетици, седативни лекарства, централни миорелаксанти, H₁-блокери, АЕЛ. С цел предотвратяване на спазмогенния ефект на тилидина върху жлъчните пътища и уретрата той може да се прилага едновременно с М-холинолитични, папаверин, дротаверин и други спазмолитици.

Нежелани реакции: Световъртеж, ортостатичен колапс, толеранс, главоболие, гадене, повръщане, обстипация; рядко – зависимост от морфинов тип; при *предозиране* – потискане на дишането. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тилидин; бременност, кърмене; БН; деца под 1 г.; респираторна депресия; бронхиална астма; черепномозъчни травми; феохромоцитом; остър хирургически корем с неизяснена диагноза; водачи на МПС.

TRAMADOL – INN (ATC код: N02AX02)

● **Akedolox®** (Sanitas AB) – инжекционен разтвор 50 mg/2 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Mabron®** (Medochemie Ltd) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. 5 бр.); капсули 50 mg (оп. 10 бр.). ● **Mabron MR®** (Medochemie Ltd) – таблетки с удължено освобождаване по 100, 150 и 200 mg (оп. 10, 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Noax®** (CSC Pharmaceuticals Handles GmbH) – ородисперсibilни таблетки 50 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Slovadol®** (Zentiva k.s.) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml и 100 mg/2 ml (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Tralgit®** (Zentiva k.s.) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули

(оп. по 5 и 10 бр.). ● **Tramadol Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – капсули 50 mg (оп. 30 бр.); свещички 100 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 50 mg/2 ml (оп. по 5, 10 и 20 бр.). ● **Tramalgin®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Tramalgin®** (Унифарм АД) – капсули 50 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ▼ Има СПП 20%, $t_{1/2}$ при НБФ 5–6 h (при БН – от 10 до 12 h) и уринна екскреция в непроменен вид 90%. ▲ Трамадол има аналгетично действие, което се дължи на *стимулиране на капа-опиоидните рецептори* и повишаване ефективността на инхибиращите болката десцендентни моноаминергични невронални пътища. Той също е парциален агонист на мюрецепторите. Инхибира усвояването на NA и 5-НТ в невроните на ЦНС. Освен това обаче подобно на декстропропоксифена, метадона и оксикодона трамадолът притежава известна NMDA-антагонистична активност.

Показания: Постоперативни болки, фрактури, неоплазми, стенокардни пристъпи, ОМИ, изгаряне, обезболяване на раждането.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Обикновено трамадол се предписва на възрастни в доза от 50 до 100 mg/6 h *орално, ректално, мускулно или венозно*. МЕД е 100 mg, а МДД е 400 mg. При ПНВ се препоръчва намаляване на дозата или удължаване на интервала на дозиране. (2) При деца >12 мес. трамадол се прилага в доза от 1 до 2 mg/kg т.м. 1–4 пъти дневно. Таблетките трамадол със забавено освобождаване се приемат в доза от 100 до 200 mg през 12 h. Прилага се най-ниската ефективна ДД. За намаляване риска от развитие на зависимост Комисията по лекарствена безопасност във Великобритания препоръчва терапията с трамадол да е краткотрайна и интермитентна, насочена за овладяване на средно тежък и тежък болков синдром.

Взаимодействия. Карбамазепинът ускорява метаболизма на трамадола. Комедикацията на трамадол със SSRI и с ТЦА понижава гърчовия праг и при пациенти с епилепсия може да предизвика гърчове.

Нежелани реакции: Обстипация, дихателна депресия, привикване, зависимост, синдром на отнемане, гърчове.

Противопоказания: Свръхчувствителност към трамадол; интоксикация с алкохол или лекарства, потискащи ЦНС; лекарствена зависимост; комедикация с MAOI (поради риск от развитие на серотонинов синдром).

TRAMADOL & DEXKETOPROFEN – INN (ATC код: N02AX00)

● **Skudex® 75 mg/25 mg** (Menarini International O.L.S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 75 mg трамадол хидрохлорид и 25 mg декскетопрофен (оп. по 2, 4, 10, 30, 50 и 100 бр.). ▲ Фекскетопрофен е неселективен COX-1/COX-2 инхибитор с аналгетичен, антиекудативен и антипиретичен ефект. Трамадол има аналгетично действие, което се дължи на *стимулиране на капа-опиоидните рецептори* и повишаване ефективността на инхибиращите болката десцендентни моноаминергични невронални пътища. Той също е парциален агонист на мюрецепторите. Инхибира усвояването на NA и 5-НТ в невроните на ЦНС.

Показания: Краткосрочно (до 5 дни) симптоматично лечение на умерена до силна болка при възрастни.

Приложение: Препоръчителната доза е 1 таблетка Скудекс от 1 до 3 пъти на ден. МДД е 3 таблетки. Минималният интервал между два приема е 8 h. При болни с нормална бъбречна и ЧФ МДД е 3 таблетки. При УЧФ или УБФ МДД Скудекс е 2 таблетки. Таблетките се приемат с 1 чаша вода поне 30 min преди хранене.

Нежелани реакции: Тромбоцитоза, неутропения, бронхоспазм, ларингеален оток, отслабване на апетита, хипогликемия, тревожност, когнитивно разстройство, обърканост, зависимост, халюцинации, промени в настроението, кошмари, атксия, замайване, гърчове, главоболие, парестезия, сетивни и говорни нарушения, синкоп, тремор, замъглен визус, световъртеж, ортостична хипотония, брадикардия, диспнея, коремна болка, констипация, ксеростомия, диспепсия, флатуленция, гадене, панкреатит, хепатит, повишени чернодробни ензими, акне, лицев оток, спиналгия, токсична епидермална некролиза, уртикария, астенция, дижурия, нефрит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, НСПВЛ, анамнеза а фотоалергия или фоточувствителност, кървене от СЧТ, хронична диспепсия, болест на Крон, улцерозен колит, бронхиална астма, тежка СН, умерено до тежко УБФ, тежко УЧФ, хеморагична диатеза, тежка дехидратация, остра алкохолна интоксикация, ко-медикация с хипнотици, опиоиди или психотропни средства, ко-медикация с MAOI, болни от епилепсия, тежка дихателна депресия.

TRAMADOL & PARACETAMOL (ATC код: N02AX52)

● **Doreta® 37.5 mg/325 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 37,5 mg трамадол и 325 mg парацетамол (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Doreta® 75 mg/650 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 75 mg трамадол и 650 mg парацетамол (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Doreta SR® 75 mg/650 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 75 mg трамадол и 650 mg парацетамол (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Paratramol®** (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – филмирани таблетки (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). В 1 таблетка има: трамадол (морфиномиметик) – 37,5 mg и парацетамол (неопиоиден аналгетик) – 325 mg.

Показания: Симптоматична терапия на умерена до силна болка (вкл. ХТБ); постхерпетична болка.

Приложение: (1) При деца над 12 г. и възрастни началната ЕД е 2 таблетки от 37.5 mg/325 mg *Дорета или Паратрамол* с около 150 ml вода. МДД е 8 таблетки от 37.5 mg/325 mg. Препаратът се приема през интервал от 6 h, *но при пациенти над 75 г. се препоръчват по-дълги интервали от време (8–12 h)*. (2) Таблетките *Doreta SR 75 mg/650 mg* с удължено освобождаване се приемат през интервал от 12 h. ЕД варира от 1 до 2 таблетки, а МДД е 4 таблетки.

Нежелани реакции: Обърканост, промени в настроението, тревожност, нервност, еуфория, нарушения в съня, главоболие, тремор, толеранс, повръщане, запек/диария, флатуленция, абдоминална болка, елевация на аминотрансферазите, дисфагия, палпитации, тахикардия, горещи вълни, шум в ушите, атаксия, амнезия, депресия, албуминурия, микционни нарушения, гръдна болка, уртикария. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките; остра интоксикация с алкохол и/или с други потискащи ЦНС средства; комедикация с MAOI (поради риск от развитие на серотонинов синдром), SSRI, ТЦА, парацетамол, трамадол, опиоидни агонисти/антагонисти (налбуфин*,

бупренорфин, пентазоцин*), лекарства – ензимни индуктори или инхибитори на CYP3A4; недостатъчно добре контролирана епилепсия, тежко УЧФ; КК < 10 ml/min; тежка дихателна недостатъчност.

N02B Неопиоидни (антипиретични) аналгетици

☞ Добре изразен **аналгетичен и антипиретичен ефект** имат препаратите **парацетамол** и **пропацетамол*** от групата на анилидите и метамизол (пиразолонов дериват). Те нямат улцерогенна активност. В последно са въведени някои фитоаналгетици, а също лекарства, повлияващи невроналните и калциевите канали с аналгетична активност. Ацетилсалициловата киселина, диклофенакът, флурбипрофенът, ибупрофенът и други НСПВЛ в по-ниски дози се използват също и като аналгетици, но могат да проявяват улцерогенна, бронхоспастична и нефротоксична активност. Силен аналгетичен, съчетан с противовъзпалителен (антиексудативен) ефект имат коксибите, нимезолида др. За разлика от морфиномиметиците неопиоидните аналгетици не потискат дишането, не предизвикват еуфория и зависимост, но към техния аналгетичен ефект се развива привикване.

☞ **Аналгетичният и антипиретичният ефект** на неопиоидните аналгетици са свързани главно с **потискане биосинтеза на простагландини по различни механизми**. За разлика от морфиномиметиците неопиоидните аналгетици и НСПВЛ не повлияват емоционалната компонента на болката, но това може да се постигне, ако те се комбинират с анксиолитици или седативни средства. Неопиоидните (ненаркотични) аналгетици облекчават по-изразено болка, произхождаща от кожата, мускулите, костите, ставите, зъбите, т. е. екстеро- и проприоцептивна болка. Комбинациите от неопиоидни аналгетици имат по-добър ефект, отколкото високи дози само от един препарат. Добавянето на кофеин засилва антицефалгичния ефект на комбинацията. В клиничната, вкл. онкологичната практика, се използват също комбинации с кодеин, трамадол и хинин. Неопиоидните аналгетици **засилват топлоизлъчването**. Понижават само повишената т.т. За разлика от морфиномиметиците неопиоидните аналгетици не потискат дишането, не предизвикват еуфория и зависимост, но към техния аналгетичен ефект се развива привикване.

N02BA Салицилова киселина и деривати

ACEFFEIN® (АТС код: N02BA71) („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи ацетилсалицилова киселина 250 mg, парацетамол 250 mg, кофеин 50 mg и кодеин 10 mg (оп. 10 бр.). ▲ Ацефеин има аналгетичен, антипиретичен и антиексудативен ефект. Наличието на кофеин увеличава антицефалгичния ефект на препарата.

Показания: Хиперпирексия, главоболие, грипоподобни заболявания, артралгия, лумбаго, ишиас.

Приложение: По 1 до 2 таблетки от 2 до 3 пъти на ден непосредствено след хранене.

Взаимодействия: Ацефеин засилва ефектите на морфиномиметиците, общите анестетици, хипнотиците и анксиолитиците, МАОИ, алкохол, оралните антикоагуланти, орални антидиабетични средства, пеницилините, сулфонамидите. Аспирин в комбинирания препарат увеличава улцерогенната активност на ГКС и НСПВЛ.

Нежелани реакции: Локален дразнещ ефект върху стомашната и дуоденалната лигавица, запек (при продължителна употреба, поради наличието на кодеин); световъртеж, шум в ушите, сънливост; алергични реакции; чернодробни увреждания; синдром на Рей (в ранната детска възраст), привикване. **Противопоказания:** Хеморагична диатеза, язвена болест на стомаха и дуоденума, тежки чернодробни и/или бъбречни увреждания, бременност, лактация, деца под 12 г.

ACETYSALICYLIC ACID – INN (АТС кодове: B01AC06 и N02BA01)

● **Acard®** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 150 mg (оп. 30 и 60 бр.).
● **Acessal Protect®** (Химакс Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. 40 бр.). ● **Acetylin Protect®** (Софарма АД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Acetysal®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Acetysal Cardio®** (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 10, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ● **Alka-Seltzer®** (Байер България ЕООД) – ефервесцентни таблетки 324 mg (оп. по 10 и 20 бр.).
● **Anopyrin®** (Zentiva k.s.) – таблетки 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Аpiri®** („Чайкафарма“ АД) – ентросолвентни таблетки 100 mg (оп. по 20, 30 и 150 бр.). ● **ASA Krka®** (KRKA, d.d., Novo mesto) – стомашно-устойчиви таблетки по 75, 100 и 160 mg (оп. 30 и 60 бр.). ● **Aspetax Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – таблетки 300 mg (оп. 100 бр.) и 500 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Aspetax Protect Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.).
● **Aspetin Protect Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Aspirin®** (Байер България ЕООД) – таблетки 500 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ● **Aspirin Protect® 100** (Байер България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 10, 20, 40, 50 и 90 бр.). ● **Aspirin Ultra®** (Байер България ЕООД) – обвити таблетки 500 mg (оп. по 8, 20, 40 и 80 бр.). ● **Axanum®** (AstraZeneca AB) – капсули, съдържащи 81 mg ацетилсалицилова киселина и 20 mg езомепразол (протонен инхибитор) (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Azpizal®** („Генерика Информ Импкс“ ЕООД) – филмирани таблетки 325 mg (оп. 100 бр.). ● **Cardioprin® 75 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблетки 75 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Cardioprin® 100 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **CoroASS® 100 mg** (G.L. Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **CoroASS® 300 mg** (G.L. Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 300 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.).
● **Ruvexin®** (ОТЦ Фарма АД) – стомашно-устойчиви таблетки 325 mg (оп. 100 бр.). ● **Thrombo ASS® 100** (Lannacher Helmittel GmbH) – филмирани ентросолвентни таблетки 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Tusari®** (Pfizer Europe MA EEIG) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ● **Unirex®** (ЕТ „Бора – 1001 – Р. Джамбазов“) – диспергиращи се таблетки 75 mg (оп. 100 бр.); предварително се разтварят в чаша вода. ● **Unispir®** (Phos Pharma Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки по 100, 325 и 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Zerotromb®** („ЕС ПИ ЕМ България“ ООД) –

стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 10, 28, 28, 30 и 100 бр). **DCI:** Acidum acetylsalicylicum. ▼ Има pK_a 3.5, предимно стомашна резорбция след р.о. приложение, СПП варира от 80 до 90%, $t_{1/2}$ е от 2 до 4 h при ЕД до 600 mg, 5–6 h при ЕД 1 g и от 16 до 19 h при доза > 3 g. Под влияние на естеразите в СЧ мукоза, кръвта и синовиалната течност ацетилсалициловата киселина се хидролизира до активен метаболит. Елиминира се с урината. ▲ Ацетилсалициловата киселина има противовъзпалително, аналгетично и антипиретично действие, свързани с *инхибиране на СОХ*. Ацетилсалициловата киселина инхибира транскрипционния ядрен фактор – nuclear factor κB (NF- κB), който регулира транскрипцията на групи инфламаторни цитокини, напр. на VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). В ниски ДД потиска тромбоцитната агрегация.

Показания: Симптоматично – при лека до умерено проявена болка (вкл. главоболие, зъбобол), повишена температура, ревматизъм, РА, остеоартрит; в ниски ДД за профилактика на ИБС, ОМИ, МСБ, тромбози, антифосфолипиден синдром (наблюдаван понякога у жени с рецидивиращи аборти). При необходимост от обезболяване през време на бременността се препоръчва *парацетамол*. Ако се налага провеждане на системна противовъзпалителна терапия (напр. при бременни с РА), се препоръчва *ибупрофен*.

Рискова категория за бременност: С (в ниски дози); D (в антиревматични дози през третия триместър).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Ацетилсалициловата киселина се прилага *р.о след хранене*. (1) При *невралгии, миалгии, главоболие, мигрена, зъбобол, висока температура* у възрастни тя се назначава от 300 до 500 mg 3–4 пъти на ден. (2) Симптоматично като аналгетик и антипиретик на деца над 15 г. се предписва в доза 10–15 mg/kg/6 h. (3) При *остър ставен ревматизъм, ревматичен ендо- и миокардит* на възрастни лечението започва с ДД от 2,4 до 3,6 g, разделени в 4 приема (най-често в комбинация с пеницилини). Обикновено поддържащата ДД за възрастни варира от 3,6 до 5,4 g. (4) При деца с остър ревматичен пристъп лечението започва с ДД 60 до 90 mg/kg. ДД се разделя 3–4 еднакви ЕД, приети след хранене. ПД в този случай е от 80 до 100 mg/kg/24 h. МДД за деца е 3,6 g. (5) За потискане на тромбоцитната агрегация се препоръчват ниски ДД ацетилсалицилова киселина – от 75 до 100 mg в един орален прием непосредствено след вечеря, при които улцерогенният риск е най-нисък (вж. още гл. B01AC).

Взаимодействия. Натриевият хидрокарбонат намалява резорбцията на ацетилсалицилова киселина поради промени в рН на стомаха. Тя и другите салицилати потенцират антикоагулантния ефект на кумариновите производни поради конкурентен антагонизъм с витамин К по отношение синтеза на протромбин и проконвертин в черния дроб, както и поради изместване на кумарините от плазмените протеини. Салицилатите изместват пеницилините, СУП и метотрексата от плазмените протеини, което се дължи на ацетиране на албумина с последващо намаляване афинитета на свързващите места в неговата молекула към тези лекарства. Ацетилсалициловата киселина конкурира билирубина за свързващите места с плазмените албумини, което повишава концентрацията на свободен билирубин в кръвта и крие риск от развитие на енцефалопатия (ядрен иктер) у новороденото. Ацетилсалициловата киселина намалява чревната резорбция на индометацин и при комедикация с него не се получава адитивен антиексудативен ефект, а се потенцира улцерогенният ефект. Тя повишава плазменото ниво на витамин С, тъй като пречи на неговото навлизане в левкоцитите. Алкохолът засилва СЧ хеморагии, предизвикани от салицилати. Улцерогенната активност на ацетилсалициловата киселина нараства, ако се приложи при портална хипертензия и венозен застой поради намаляване резистентността на стомашната лигавица.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, увреждане на СЧ лигавица (улцерогенен ефект), хипопротромбинемия със СЧ кръвоизливи и хематемеза (в тези случаи е показан фитоменадион); хиперкапнея (от високи дози – при плазмено ниво 30–40 mg%); бронхоспазм; анемия, тератогенен ефект. Наблюдавано е развитие на хемолитична анемия у лица с дефицит на Г6ФД, лекувани с ацетилсалицилова киселина, както и различни алергични реакции (кожни обриви, анафилактичен шок, синдром на Stevens-Johnson и Lyell). Ефервесцентните и микрокристалните форми на ацетилсалициловата киселина имат по-добра поносимост във връзка с по-слаба локална токсичност, но поради високата си стомашно-чревна резорбция те също имат улцерогенна активност. Т. нар. *синдром на Рей* е наблюдаван при деца <3 г. и протича като остра невъзпалителна *енцефалопатия*, съчетана с дегенеративни промени във вътрешните органи. В част от случаите заболяването се е предхождало от остри вирусни инфекции на дихателните пътища, като ретроспективно е установено, че децата са приемали аспирин. При **предозиране** на ацетилсалицилова киселина се наблюдават симптомите на т. нар. *салицилово пиянство* – главоболие, шум в ушите, световъртеж. Развива се *метаболитна ацидоза* (силно податливи са малките деца). Високите дози ацетилсалицилова киселина могат да забавят началото на раждането и да станат причина за преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* у плода. Препаратът може да причини още неонатално кръвотечение, а също и хеморагична диатеза у майката по време на перинаталния период. **Противопоказания:** Язвена болест, колит, хеморагична диатеза, менструация, чернодробно увреждане, бременност, деца под 3 г., поради риск от развитие на метаболитна ацидоза (ацетилсалициловата киселина не се препоръчва при деца под 15 г., поради риск от предизвикване на синдрома на Рей), субфебрилитет при вирусни инфекции (поради намаляване продукцията на интерферон).

ACETYLSALICYLIC ACID & ASCORBIC ACID (АТС код: N02BA51)

● **Acetylin C®** (Софарма АД) – ефервесцентни таблетки, съдържащи по 400 mg ацетилсалицилова киселина и 240 mg аскорбинова киселина (оп. 10 бр.). ● **Aspirin C®** (Байер България ЕООД) – ефервесцентни таблетки, съдържащи 400 mg ацетилсалицилова киселина и 240 mg аскорбинова киселина (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Upsarin C®** (Bristol-Meyers Squibb Kft) – ефервесцентни таблетки, съдържащи 330 mg ацетилсалицилова и 200 mg аскорбинова киселина (оп. по 10 и 20 бр.). ▲ Препаратите съчетават аналгетичния, антипиретичния и противовъзпалителния ефект на ацетилсалициловата киселина с капиларотоничния, антиалергичния и антиексудативния ефект на аскорбиновата киселина.

Показания: Главоболие, зъбобол, арталгии, миалгии, остри КГДП.

Приложение: На възрастни се прилага по 1–2 таблетки 3 до 4 пъти на ден. ЕД за деца е 15 mg/kg ацетилсалицилова киселина през 6 h, предварително разтворена в чаша вода.

Нежелани реакции: Вж. Acetylsalicylic acid по-горе.

ASPIRIN COMPLEX® (АТС кодове: N02BA01 и R01BA02) (Байер България ЕООД) – гранули за перорална суспензия, съдържащи 500 mg ацетилсалицилова киселина (НСПВЛ) и 30 mg псевдоефедрин (алфа-адреномиметик – деконгестант) в сашета (оп. по 10 и 20 бр.). Показан е за симптоматично лечение на заболявания, свързани с простуда, болка, хиперпирексия и назална конгестия. На деца над 16 г. и възрастни се предписва в доза 1 или 2 сашета, разтворени в чаша, вода 1–4 пъти на ден след хранене. МДД 6 сашета. Лекарственият продукт е противопоказан при пептична язва, хеморагична диатеза, неконтролирана АХ, коронаросклероза.

ASPIRIN COMPLEX HOTDRINK® (АТС код: N02BA01) (Байер България ЕООД) – гранули за перорална суспензия, съдържащи 500 mg ацетилсалицилова киселина (НСПВЛ) и 30 mg псевдоефедрин (алфа-адреномиметик – деконгестант) и 2 g захароза в сашета (оп. по 10 и 20 бр.). *Като антипиретик и аналгетик се дозира в зависимост от съдържанието на ацетилсалицилова киселина.* Поради съдържанието на алфа-адреномиметик е *противопоказан при пациенти със ССЗ.*

EXCEDRIN® (АТС код: M02BA51) (Novartis Consumer Health GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи парацетамол 250 mg, ацетилсалицилова киселина 250 mg и кофеин 65 mg (оп. по 10, 16, 20 и 32 бр.). На *възрастни с главоболие* се препоръчва 1 таблетка с чаша вода. Допълнителна таблетка може да се приеме след 4 до 6 h. При интензивно главоболие може да се използват по 2 таблетки на прием. При главоболие Екседрин се прилага не повече от 4 дни. При *мигрена* се започва с 2 таблетки още при поява на първите симптоми. При необходимост след 4 до 6 h може да се премат допълнително 2 таблетки няколко пъти през деня. При мигрена Екседрин се прилага до 3 дни.

N02BB Пиразолони

BENALGIN® (АТС код: N02BB52) (Актавис ЕАД) – таблетки (оп. по 10 и 20 бр.). В 1 таблетка има 500 mg метамизол, 50 mg кофеин и 5 mg тиамин. Приема се по 1 таблетка 1–3 пъти на ден при главоболие, миозити, радикулити, ишиас, невралгия. Може да предизвика безсъние, кожни обриви (рядко) и др.

BENLEK® (АТС код: N02BB52) (Elantis Farma S.R.L.) – таблетки, съдържащи по 500 mg метамизол, 38.75 mg тиамин и 50 mg кофеин (оп. по 9, 18, 28 и 27 бр.).

Показания: Симптоматично облекчаване на болката при главоболие вкл. мигрена, възпалителни и дегенеративни заболявания на ОДА, радикулити, плексити, неврити, полиневрити, невралгия, дисменорея, след травми, в постоперативния период.

Приложение: Дозата Benlek за възрастни е 3 x 1 таблетка на ден. МДД: 6 таблетки. На деца от 12 до 16 г. се назначава в от ½ до 1 таблетка на ден в продължение до 5 дни.

Нежелани реакции: Вж. Метамизол, тиамин и кофеин.

METAMIZOLE SODIUM – INN (АТС код: N02BB02)

● **Amizlomet®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – инжекционен разтвор 1000 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ● **Algozone®** (Elantis Farma S.R.L.) – таблетки 500 mg (оп. 20 бр.). ● **Analgin®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 1000 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки 500 mg (оп. по 10, 20, 60 и 500 бр.); перорален разтвор 500 mg/ml/20 k в 20 ml бутилка от кафяво стъкло с откапващо устройство (оп. 1 бр.). ● **Analgin Chin®** (Софарма АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 250 и 500 mg метамизол-натрий като активно вещество (оп. по 10 и 20 бр.). Като помощни вещества ядрото на таблетката съдържа хининов хидрохлорид (10 mg), микрокристална целулоза, повидон и др. ● **Analgin Kids®** (Софарма АД) – перорален разтвор 500 mg/ml/20 k в 20 ml бутилка от кафяво стъкло с откапващо устройство (оп. 1 бр.). ● **Angetop®** („Инбиотех“ ООД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Dialgin®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – перорални капки 50% 20 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр.). ● **Dialgin Junior® 250** („Химакс Фарма“ ЕООД) – перорален прах, съдържащ 250 mg метамизол в сашета (оп. 5 бр.). За възрастни и деца > 12 г.; за деца от 7 до 12 г. – по лекарско предписание. ● **Dialgin® 500** („Химакс Фарма“ ЕООД) – перорален прах, съдържащ 500 mg метамизол в сашета (оп. по 6 и 20 бр.). ● **Dialgin® 1000** („Химакс Фарма“ ЕООД) – перорален прах, съдържащ 1000 mg метамизол в сашета от трипластово алуминиево фолио (оп. по 6 и 20 бр.). ● **Freshalgin®** (Адифарм ЕАД) – таблетки (оп. по 10 и 20 бр.); ефервесцентен прах по 500 и 1000 mg в сашета (оп. 20 бр.). ● **Generalgin®** (Генерика ООД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Hexalgin for Kids®** (Hexal AG) – перорални капки 50% 20 ml в кафяви стъклени бутилки по 20, 50 и 100 ml с капкомер (оп. по 1 бр.). В 1 ml има 20 k (= 500 mg). ● **Medfalgin®** (Merphano Arzneimittel GmbH) – таблетки 500 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.); инжекционен разтвор 1000 mg/2 ml в стъклена ампула (оп. 10 бр.). ● **Metamizole Sodium Vetprom®** (Ветпром АД) – инжекционен разтвор 1 g/2 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Milalgin®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – ефервесцентни таблетки 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Proalgin®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Метамизол е *предлекарство*. След р.о. или i.v. приложение се хидролизира в СЧТ и плазмата до 4-метиламиноантипирин с t_{1/2} около 6 h. Последният претърпява в черния дроб успоредно деметилиране (до 4-аминоантипирин) и окисление (до 4-формиламиноантипирин), като процесът е генетично детерминиран от чернодробната N-метилтрансфераза. *Метаболитите на метамизол са фармакологично активни.* Те се екскретират с урината и определят сумарно до 75% от приложената доза. ▲ Аналгетичният ефект на метамизол е дозозависим и продължава 3–6 h. Свързан е със засилване освобождаването на бета-ендорфин.

Метаболитите 4-метиламиноантипирина и 4-аминоантипирина потискат COX-3 и намаляват синтеза на PGs. Освен това 4-метиламиноантипирият и 4-формиламиноантипирият инхибират неутрофилния хемотаксис. Съществува корелационна зависимост между слюнчените концентрации на 4-метиламиноантипирин и 4-аминоантипирин при хора със силата на аналгетичния ефект на метамизол. Освен това метамизол засилва освобождаването на бета-ендорфин, който е ендогенна пептидна субстанция с аналгетично действие (Власковска и съавт., 1989). Освен аналгетичен метамизол притежава още *антипиретичен ефект, слаб противовъзпалителен и известен спазмолитичен ефект* (особено върху миометрия, СЧТ, жлъчните и пикочните пътища). Той намалява манифестно болката при раждане (без да потиска маточната активност) в около 75% от случаите в продължение 2–3 h.

Показания: Главоболие, зъбобол, изгаряне, фантомна болка, постоперативна болка, болка след травми, ХТБ, дисменорея, радикулити, артралгии, миозити, невралгии, по-леки бъбречни и жлъчни колики (обикновено в комбинация със спазмолитици), фебрилитет, грип.

Приложение: (1) Оралната ЕД за лекарствените продукти Algozone, Analgin, Dialgin и Proalgin за деца над 15 г. и възрастни е 8–16 mg/kg. При необходимост тази ЕД може да се повтаря през интервали от 6 до 8 h. МДД метамизол за възрастни е 3 г. (2) При силна болка (постоперативна, травматична, туморна) metamisole се инжектира мускулно в доза 500–1000 mg 1–3 пъти на ден. Парентералното лечение обаче не трябва да е по-продължително от 72 h. (3) Препаратите Analgin Kids и Hexalgin (20 κ/ml/500 mg) се прилага се при деца под лекарско наблюдение.

Таблица N5. Препоръчителна дозиране на Analgin Kids и Hexalgin (1 κ съдържа 25 mg метамизол)

Телесна маса (възраст)	ЕД (еднократна доза)	МДД (Максимална денонощна доза)
Бебета: 5 до 8 kg (3–11 мес.)	2–4 κ (респ. 50 до 100 mg)	12 κ (= 300 mg)
Деца : 9 до 15 kg (1–3 г.)	3–10 κ (респ. 75 до 250 mg)	До 30 κ (= 750 mg)
Деца 16 до 23 kg (4–6 г.)	5–15 κ (респ. 125 до 375 mg)	До 45 κ (= 1125 mg)
Деца: 24 – 30 kg (7–9 г.)	8–20 κ (респ. 200 до 500 mg)	До 60 κ (= 1500 mg)

При деца > 9 г. и юноши ДД метамизол варира от 8 до 16 mg/kg, като при фебрилите се препоръчва доза 10 mg/kg, разделена в 3 приема.

Предупреждение. Метамизол влиза в състава на комбинирани препарати (Benalgin, Spasmalgon, Tempalgin и др.). Системната му токсичност е по-ниска от тази на парацетамол. Въпреки това много фармацевтични производители препоръчват не по-дълго от 3 дни приемане на метамизол без лекарско предписание. Метамизолът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с язвена болест, кървене или перофорация на СЧТ, ренална дисфункция, АХ, отоци, ЧН, комедикация с хлорпромазин (възможно е засилване на колаптичните реакции).

Нежелани реакции: Червено оцветяване на урината (дължащо се на един от метаболитите). Предимно при парентерално (особено венозно) инжектиране метамизол може да предизвика алергични реакции (по-често уртикария и много рядко анафилактичен шок). При непрецизно мускулно инжектиране може да се развият абсцеси. Парентералното прилагане на препарата при деца трябва да се избягва поради колаптични реакции. След продължителна употреба на метамизол във високи ДД много рядко може да настъпи агранулоцитоза, левкопения или тромбоцитопения, протеинурия, интерстициален нефрит. България е основен производител и потребител на метамизол. У нас той се използва 5–10 пъти повече в сравнение с други европейски страни. В резултат на широкомащабни няколкогодишни клинични изследвания е установено, че рискът от развитие на метамизолава агранулоцитоза сред българите е 0,4–7,3%, което от фармакоепидемиологична гледна точка го прави незначителен (Бакрачева, 1997). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към метамизол, други пиразолони или пиразолидиндиони; анамнеза за бронхиална астма, предизвикана от НСПВЛ; остра интермитентна чернодробна порфирия; вродена недостатъчност на ензима Г6ФД; тежки бъбречни и чернодробни заболявания; порфирия, хематологични заболявания (апластична анемия, левкопения, агранулоцитоза), миелосупресия, бременност, деца под 3 мес. или под 5 kg (поради липса на клинични изследвания).

TEMPALGIN® (АТС код: N02BB72) (Софарма АД) – филм-таблетки (оп. по 10, 20 и 300 бр.), съдържащи: по 500 mg Metamisole sodium и 20 mg Triacetaminamine-4-toluensulfonate (анксиолитик). Всяка таблетка съдържа по 500 mg Metamisole sodium (Analgin) и 20 mg Triacetaminamine-4-toluensulfonate (Temidon®). ▲ Темпалгин притежава аналгетичен и антипиретичен ефект, свързани със съдържанието на метамизол, както – и анксиолитичен ефект, дължащи се на наличието на небензодиазепиновият транквилизатор триацетамин. Последният потенцира аналгетичната активност на метамизола.

Показания: Главоболие, зъбобол, мигрена, невралгии, неврити, плексити (в комбинация с НСПВЛ), миозити, миалгии, лумбаго, травми, постоперативни болки, дисменорея, изгаряне, болки при стоматологични манипулации или премедикация.

Приложение. На възрастни темпалгинът се назначава орално в доза 1 до 2 таблетки от 3 до 4 пъти на ден. На деца >15 г. препаратът се предписва в доза 1 таблетка 2 до 3 пъти дневно. Продължителността на един лечебен курс с Темпалгин е 5 до 7 дни. При по-продължително приемане на темпалгин е нужно да се контролира кръвната картина. Рискът от развитие на алергични реакции е много по-висок при пациенти с бронхиална астма, полиноза, серумна болест или свръхчувствителност към НСПВЛ.

Взаимодействия: ТЦА, оралните хормонални контрацептиви и алопуринолът като ензимни инхибитори потенцират действието на метамизол. Барбитуратите, карбамазепинът, рифампицинът и други ензимни индуктори отслават неговите ефекти. Метамизолът понижава плазмените нива на циклоспорина. Хлорамфениколът по адитивен механизъм засилва миелотоксичността на метамизола. Алкохолът потенцира действието на двете съставки на Темпалгин.

Нежелани реакции: Кожни обриви и сърбеж; рядко – синдром на Stevens-Johnson или Layell, ангиоедем, вазомоторни смущения, анафилактичен шок, остър астматичен пристъп; повдигане, повръщане, абдоминални болки; много рядко – стомашно-чревни улцерации, кървене; сънливост, намалена концентрация на вниманието. У предразположени пациенти е възможно да се развие агранулоцитоза, левкопения, задръжка на вода и електролити. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на темпалгина и към пиразолонови деривати; остра чернодробна порфирия, дефицит на Г6ФД, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, тежки заболявания на черния дроб и/или бъбреците, бременност, деца под 15 г., лактация.

TEMPIMET® (АТС код: N02BB72) (Медика АД) – филм-таблетки (оп. по 10 и 20 бр.), съдържащи Metamizole sodium 500 mg и Triacetaminol-4-toluensulfonate 20 mg. Препаратът има аналогичен на Tempalgin състав и показания (вж. по-горе).

N02BE Анилиди

CAFFETIN COLD® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) ("Алкалоид" ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 500 mg парацетамол, 30 mg псевдоефедрин, 15 mg декстрометорфан и 60 mg аскорбинова киселина (оп. 10 бр.). Притежава аналгетично и антипиретично действие. Облекчава сухата кашлица поради наличие на декстрометорфан. На възрастни деца над 12 г. се препоръчва в доза 1 таблетка 3 до 4 пъти на ден. *Поради съдържанието на алфа-адреномиметика псевдоефедрин е противопоказан при пациенти със ССЗ.*

CAFFETIN FORTE® (АТС код: N02BE51) ("Алкалоид" ЕООД) – таблетки, съдържащи 250 mg парацетамол, 210 mg пропиленазон, 50 mg кофеин и 10 mg кодеин (оп. по 6, 10 и 12 бр.). Има аналгетично, антипиретично и известно противокашлично действие. На възрастни деца над 16 г. се препоръчва в доза 1–2 таблетки 2 до 3 пъти на ден.

CAFFETIN SC® (АТС код: N02BE51) ("Алкалоид" ЕООД) – таблетки, съдържащи 250 mg парацетамол, 210 mg пропиленазон и 50 mg кофеин (оп. по 6 и 10 бр.). Има аналгетично и антипиретично. На възрастни деца над 16 г. се препоръчва в доза 1–2 таблетки в зависимост от силата на болката, като МДД е 6 таблетки. На деца от 12 до 16 г. се назначава в доза 1/2 до 1 таблетка 1 до 3 пъти на ден.

COLDREX® (АТС код: N02BE51) (Adriatic BST d.o.o.) – таблетки, съдържащи 500 mg парацетамол, 25 mg кофеин, 5 mg фенилефрин и 30 mg витамин С (оп. по 12 и 24 бр.).

Показания: Симптоматично при грип и КГДП.

Приложение: На деца ≥ 12 г. и възрастни се предписва *орално* в доза 1 до 2 таблетки през 6 часа. МДД е 6 таблетки. Приемането на препарат вечер може да доведе до безсъние, поради съдържанието на кофеин.

Нежелани реакции: Кожни обриви, безсъние, хепатотоксичност (при продължително приемане), повишаване на артериалното налягане. Coldrex не влияе върху способността да се шофира. **Противопоказания:** АХ, свръхчувствителност към съставките, чернодробно увреждане, хипертиреозидизъм, ЗД; деца < 12 г.

COLDREX HOTREM (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

• **Coldrex HotRem Honey & Lemon®** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор с мед и вкус на лимон, съдържащ 750 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин и 60 mg витамин С в сашета (оп. 10 бр.). • **Coldrex HotRem Lemon®** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор с вкус на лимон, съдържащ 750 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин и 60 mg витамин С в сашета (оп. 10 бр.). Използва се симптоматично при фебрилитет, главоболие, фарингит, остър ринит. На деца над 12 г. и възрастни се предписва *орално* в доза по 1 саше в чаша вода 1 до 3 пъти на ден. Препаратът е противопоказан при пациенти с АХ, ИБС, чернодробно увреждане, хипертиреозидизъм, ЗД.

COLDREX JUNIOR Hot Drink® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор, съдържащ 300 mg парацетамол, 5 mg фенилефрин и 20 mg витамин С в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). Показан е за краткотрайно облекчение на грипоподобни симптоми. На деца от 6 до 12 г. се препоръчва в доза 1 саше през 6 часа. МДД е 6 сашета. *Противопоказан при пациенти със ССЗ и деца под 6 г.*

COLDREX MAXGRIP (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

• **Coldrex Max Grip Berry fruit®** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор с вкус на горски плодове, съдържащ 1000 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин и 70 mg витамин С в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). • **Coldrex Max Grip Lemon®** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор с вкус на лимон, съдържащ 1000 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин и 40 mg витамин С в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). Използва се като симптоматично средство при фебрилитет, цефалгия, фарингит, миалгия, назална конгестия. На деца над 12 г. и възрастни се предписва в доза 1 саше през 4 до 6 h. Съдържимото на 1 саше се разтваря в около 100–150 ml гореща вода, разбърква се добре и се изпива. МДД е 3 сашета. Препаратът е противопоказан при пациенти с АХ, УЧФ, хипертиреозидизъм, ЗД.

COLDREX Menthol active® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор с вкус на ментол, съдържащ 600 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин и 40 mg витамин С, в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). Симптоматично средство при фебрилитет, цефалгия, фарингит, миалгия. На деца над 12 г. и възрастни се

предписва в доза 1 саше през 4 до 6 h. Съдържимото на 1 саше се разтваря в около 100–150 ml гореща вода, разбърква се добре и се изпива. МДД е 4 сашета. Препаратът е противопоказан при пациенти с АХ, УЧФ, хипертиреоидизъм, ЗД.

COLDREX NIGHT® (АТС код: N02BE51) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – сироп по 100 и 160 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). В 20 ml се съдържат: парацетамол 1000 mg, прометазин 20 mg и декстрометорфан 15 mg. Притежава аналгетично, антипиретично и антиалергично действие. Облекчава сухата кашлица във връзка с наличието на декстрометорфан. Coldrex Nite е показан за облекчаване симптомите при грип и простуда през нощта. На възрастни деца над 12 г. се назначава по 15–20 ml (= 3 до 4 чаени лъжички) вечер непосредствено преди лягане. На деца от 6 до 12 г. се предписва по 10 ml вечер.

COLDREX NIGHT Hot Rem® (АТС код: N02BE51) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – прах за перорален разтвор в сашета по (оп. 5 бр.). Всяко саше съдържа 1000 mg парацетамол, 20 mg прометазин и 15 mg декстрометорфан. Притежава аналгетично, антипиретично и антиалергично действие. Облекчава сухата кашлица във връзка с наличието на декстрометорфан. Съдържанието на сашето се разтваря в гореща вода. Прилага се за облекчаване на симптомите при простуда и грип през нощта. При възрастни и деца над 12 г. се назначава по 1 саше преди лягане.

FERVEFLU ADULTS SUGAR-FREE® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (Адифарма ЕАД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 8 бр.). Продуктът съдържа: 500 mg парацетамол, 25 mg фенирамин (H₁-блокатор) и 200 mg витамин С. Показан за симптоматично лечение на КГДП. На възрастни и деца над 15 г. се назначава по 1 прах в 150 ml вода 2 до 3 пъти на ден. Между два приема интервалът е поне 4 h.

FERVEFLU ANTITUSSIVE® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (Адифарма ЕАД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 8, 10, 20 и 30 бр.). Продуктът съдържа: 500 mg парацетамол (антипиретичен аналгетик, 200 mg гвайфенезин (брохоантисептик) и 25 mg фенирамин (H₁-блокатор). Показан за краткосрочно симптоматично лечение на деца над 12 г. и възрастни с простудни и остри вирусни заболявания. Съдържимото на 1 саше се разтваря в гореща (но не вряща) вода и се изпива. При необходимост през 5 до 6 h може да се приема по 1 саше. МДД отговаря на 3000 mg парацетамол.

FERVEX (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

• **Fervex Adults®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – гранули за перорален разтвор за възрастни в сашета (оп. 8 бр.). Продуктът съдържа: 500 mg парацетамол, 25 mg фенирамин (H₁-блокатор) и 200 mg витамин С. • **Fervex Adults Rosberry®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – гранули за перорален разтвор за възрастни с малинов вкус в сашета (оп. 8 бр.). Продуктът съдържа: 500 mg парацетамол, 25 mg фенирамин (H₁-блокатор) и 200 mg витамин С. • **Fervex children®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – гранули за перорален разтвор за деца в сашета (оп. 8 бр.). Продуктът съдържа: 280 mg парацетамол, 10 mg фенирамин (H₁-блокатор) и 100 mg витамин С.

Показания: Симптоматично лечение на КГДП.

Приложение: Възрастни и деца над 15 г. по 1 саше в 150 ml вода 2 до 3 пъти на ден. Препаратът Fervex children се назначава на деца от 6 до 10 г. в доза 1 саше в 100 ml гореща или студена вода 2 пъти на ден; от 10 до 12 г. – по 1 саше 3 пъти дневно; от 12 до 15 г. – 1 саше 4 пъти дневно. Между два приема интервалът е поне 4 h.

FLUDREX® (АТС код: N02BE51) (Химакс Фарма ЕООД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 6 и 12 бр.). Всяко саше съдържа 500 mg парацетамол, 10 mg фенилефрин (алфа-адреномиметик) и 60 mg витамин С. За възрастни симптоматично при простудни заболявания. По 1 саше в чаша топла вода 3–4 пъти на ден. Противопоказан при заболявания на CCC.

FLUDREX TIMI HOT DRINK FOR KIDS® (АТС код: N02BE51) (Химакс Фарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета (оп. 12 бр.). В 1 саше има: 300 mg парацетамол, 5 mg фенилефрин (H₁-блокатор) и 20 mg витамин С.

Показания: Краткосрочно симптоматично лечение на простуда и грип, протичащи с фебрилитет, главоболие, фарингеални болки, назална конгестия, синусит, миалгия при деца от 6 до 12 г.

Приложение: От 3 до 4 пъти на ден по 1 саше през интервали от 4 до 6 h. МДД парацетамол е 1,8 g (= 6 сашета). Съдържимото на 1 саше се залива с достатъчно количество гореща вода, разбърква се добре до неговото хомогенизиране и суспензията се изпива.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяване, задръжка на урина, ксеростомия, мидриаза, хипертония, тахикардия, обрив, уртикария, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, деца < 6 г., УЧФ или тежко УБФ, хипертиреоидизъм, ЗД, тежки СС заболявания (вкл. високостепенна АХ), комедикация с ТЦА, МАОИ или бета-блокери.

FLURAPID® (АТС код: N02BE51) (Фортекс Нутрасютикалс ООД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 8 бр.). Всяко саше съдържа 500 mg парацетамол, 25 mg фенирамин (H₁-блокатор) и 200 mg витамин С. Показан за облекчаване на грипоподобни симптоми и фебрилитет. На възрастни и деца > 15 г. се назначава в доза от 1 до 4 сашета на ден не повече от 5–6 дни.

FLURAPID C® (АТС код: N02BE51) (Фортекс Нутрасютикалс ООД) – капсули, съдържащи по 200 mg парацетамол, 150 mg витамин С, 25 mg кофеин и 2,5 mg хлорфенамин (H₁-блокатор). Показан за облекчаване на грипоподобни симптоми и фебрилитет. На възрастни и деца > 12 г. се назначава в доза от 1–2 капсули от 2 до 3 пъти на ден не повече от 5–6 дни.

GRIPEX® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (US Pharmacia Sp. z o. o.) – таблетки, съдържащ парацетамол 325 mg, витамин С 30 mg и фенилефрин (алфа-адреномиметик) 10 mg в сашета (оп. по 5 и 8 бр.).

Показания: За облекчаване на грипозни симптоми, главоболие, мускулни и костноставни болки, набъбване на носната лигавица и синусите, възпаление на ГДП.

Приложение: На деца над 12 г. и възрастни се предписват в доза по 2 таблетки от 3 до 4 пъти на ден (МДД – 8 таблетки). На деца от 6 до 12 г. – по 1 таблетка 3 до 4 пъти на ден (МДД 4 таблетки).

Противопоказания: ИБС, неконтролирана АХ, вродена недостатъчност на Г6ФД, остра бъбречна или чернодробна недостатъчност, фенилкетонурия (поради съдържанието на аспартам), деца под 6 г.

GRIPEX HOT ACTIVE® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (US Pharmacia Sp. z o. o.) – прах 5 g за приготвяне на перорален разтвор, съдържащ парацетамол 650 mg, витамин С 50 mg и фенилефрин (алфа-адреномиметик) 10 mg в сашета (оп. по 5 и 8 бр.).

Показания: За облекчаване на грипозни симптоми, главоболие, мускулни и костноставни болки, набъбване на носната лигавица и синусите, възпаление на ГДП.

Приложение: На деца над 12 г. и възрастни се предписват в доза по 1 саше през 4 до 6 h. МДД – 4 сашета.

Противопоказания: ИБС, неконтролирана АХ, вродена недостатъчност на Г6ФД, остра бъбречна или ЧН, фенилкетонурия (поради съдържанието на аспартам), деца под 12 г.

GRIPEX HOT ACTIVE FOR KIDS (АТС код: N02BE51) (US Pharmacia Sp.z.o.o.) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 6 и 12 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол 300 mg, фенилефрин 5 mg и витамин С 20 mg.

Показания: За краткосрочно (до 3 дни) облекчаване на грипозни симптоми, главоболие, фебрилитет, мускулни и костноставни болки, набъбване на носната лигавица и синусите, възпаление на ГДП при деца от 6 до 12 г.

Приложение: По 1 саше през 4 до 6 h. МДД – 6 сашета. Прахът от всяко саше се разтваря в около 100 ml гореща вода и се разбърква добре до неговото хомогенизиране.

Противопоказания: ЧН, АХ, некомпенсиран хипертиреоидизъм, комедикация с МАОИ, деца < 6 г.

GRIPEX HOT ACTIVE MAX® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (US Pharmacia Sp. z o. o.) – прах за приготвяне на перорален разтвор, съдържащ парацетамол 1000 mg, витамин С 100 mg и фенилефрин (алфа-адреномиметик) 12.5 mg в сашета (оп. по 5, 8, 10 и 12 бр.).

Показания: За облекчаване на грипозни симптоми, главоболие, мускулни и костноставни болки, набъбване на носната лигавица и синусите, възпаление на ГДП.

Приложение: На деца над 12 г. и възрастни се предписват в доза по 1 саше през 6 h. МДД – 4 сашета.

Противопоказания: ИБС, неконтролирана АХ, вродена недостатъчност на Г6ФД, остра бъбречна или ЧН, фенилкетонурия (поради съдържанието на аспартам), деца под 12 г.

GRIPEX MAX® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (US Pharmacia Sp. z o. o.) – филмирани таблетки, съдържащ парацетамол 500 mg, витамин С 30 mg и фенилефрин (алфа-адреномиметик) 15 mg в сашета (оп. по 5 и 8 бр.).

Показания: За облекчаване на грипозни симптоми, главоболие, мускулни и костноставни болки, набъбване на носната лигавица и синусите, възпаление на ГДП.

Приложение: На възрастни се предписват в доза по 1 до 2 таблетки от 3 до 4 пъти на ден (МДД – 8 таблетки). На деца над 12 г. – по 1 таблетка 3 до 4 пъти на ден (МДД 4 таблетки).

Противопоказания: ИБС, неконтролирана АХ, вродена недостатъчност на Г6ФД, остра бъбречна или ЧН, фенилкетонурия (поради съдържанието на аспартам), деца под 12 г.

GRIPOFEN® (АТС код: N02BE51) (Софарма АД) – капсули (оп. 10 бр.), съдържащи по 200 mg Paracetamol, 150 mg Ascorbic acid, 25 mg Coffeine, 2,5 mg Chlorphenamine. Показан като симптоматично средство при грип и простудни заболявания. При възрастни се назначава орално по 1 капсула 3 до 4 пъти на ден. Деца над 12 г. с т. м. над 40 kg приемат по 1 капсула 1–2 пъти дневно. Лечението не трябва да превишава 5 дни.

GRIPOMED Cold & Flu® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (Medochemie Ltd) – таблетки, съдържащи по 325 mg парацетамол, 15 mg псевдофедрин и 1 mg хлорфенамин (оп. по 10, 20 и 30 бр.).

Показания: За облекчаване на симптоми на грип и настинка.

Приложение: Дозата за възрастни е 1–2 таблетки през 6 h, а МДД са 6 таблетки. За деца над 12 г. – по 1 таблетка на 6 h (МДД 6 таблетки); от 6 до 11 г. – по 1 таблетка на 6 h (максимално до 3 таблетки на ден).

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките, ЗД, АХ, ИБС, тежки чернодробни и бъбречни заболявания, лечение с МАОИ през последните 2 седмици.

GRIPOSTAD C® (АТС код: N02BE51) (Stada Arzneimittel AG) – капсули, съдържащи парацетамол 200 mg, аскорбинова киселина 150 mg, кофеин 25 mg и хлорфенамин (H₁-блокатор) 2,5 mg (оп. 10 бр.). ▲ Притежава аналгетична, антипиретична, антиалергична и известна имуностимулираща и психостимулираща активност.

Показания: Грип и остри КДП.

Приложение: На възрастни се назначава по 1 до 2 капсули 1 до 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Рядко – безсъние (поради съдържанието на кофеин), тромбоцитопения и левкопения (свързани със съдържанието на парацетамол), атропиноподобни НЛР (поради съдържанието на хлорфенамин), в единични случаи

– алергични реакции (оток на лицето, диспнея, гадене, изпотяване, артериална хипотония, колапс); при *предозиране* – УЧФ или УБФ. **Противопоказания:** Тясноъгълна глаукома, ДХП, анемия, генетично детерминирана глюкозо-6-фосфатна недостатъчност, повишена чувствителност към някоя съставка на препарата, хепатит, тежки увреждания на бъбреците, комедикация с миелотоксични средства (хлорамфеникол, аминофеназон*, цитостатици).

HUMEXGRIPPE® (се съдържат: парацетамол 500 mg и псевдоефедрин (алфа-агонист) 60 mg, а в 1 капсула съответно парацетамол 500 ATC кодове: N02BE51 и R01BA52) (Lab. Urgo) – таблетки за през деня (оп. 12 бр.) и капсули за през нощта (оп. 4 бр.). В 1 таблетка mg и хлорфенамин (H₁-блокатор) – 4 mg.

Показания: За краткотрайно симптоматично лечение на простудни заболявания, свързани с главоболие, фебрилитет и остър ринит.

Приложение: При *възрастни и деца над 15 г.* се предписва по 1 таблетка сутрин (и ако е необходимо по 1 таблетка на обед и вечер) по време на хранене. Вечер преди лягане се приема само 1 капсула. Между два приема на препарата най-малкият интервал е 4 h.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките, ЗД, АХ, ИБС, тежки чернодробни и бъбречни заболявания, лечение с МАОИ през последните 2 седмици.

INFLUDEX® (ATC кодове: N02BE51 и R01BA52) (Софарма АД) – сироп 120 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка). В 10 ml сироп се съдържат 330 mg парацетамол, 20 mg псевдоефедрин, 10 mg декстрометорфан и 1.3 mg хлорфенирамин. ▲ Инфлудекс проявява антипиретичен, аналгетичен, назално деконгестивен, антитусивен и антихистаминен ефект.

Показания: КГДП и други простудни заболявания, придружени от остър ринит, кихане, суха кашлица, фебрилитет, слабо изразени болки в гърлото, главоболие, леки до умерена артралгия и/или миалгия.

Приложение: На *възрастни и деца над 12 г.* се препоръчва в доза 20 ml/6 h (но не повече от 4 пъти); на деца от 6 до 12 г. – по 10 ml/6 h (но не повече от 4 пъти на ден). Продължителността на симптоматичната терапия с Инфлудекс при *възрастни* е до 7 дни, а при *деца* – до 5 дни. В случай, че в разстояние на 72 h симптомите не се облекчат, е необходима преоценка на състоянието и терапията.

Взаимодействия: Комедикация с МАОИ, М-холинолитици, бета-блокери, анксиолитици или алкохол.

Нежелани реакции: Тахикардия, ритъмни нарушения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, тремор, главоболие, световъртеж, акомодационни смущения, ксеростомия, промени в артериалното налягане, при *предозиране* – повишаване плазмените нива на аминотрансферазите и удължаване на протромбиновото време.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препарата; неконтролирана АХ (поради съдържанието на алфа-адреномиметика псевдоефедрин), тежко УЧФ или УБФ, хронични белодробни заболявания, кашлица с обилна експекторация, глаукома, хипертиреозидизъм, ДХП с микционни нарушения; деца под 6 г. Инфлудекс не се препоръчва при бременност и в периода на лактация.

PARACETAMOL – INN (ATC код: N02BE01)

● **Calpol™** (McNeil Products Ltd.) – перорална суспензия за бебета с концентрация 120 mg/5 ml (= 24 mg/ml) в стъклени бутилки по 100 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка от бяла пластмаса). ● **Calpol™ 6+** (McNeil Products Ltd.) – перорална суспензия за деца от 6 до 12 г. с концентрация 250 mg/5 ml (= 50 mg/ml) в стъклени бутилки по 100 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка). ● **Daleron®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – перорална суспензия с концентрация 24 mg/ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.); таблетки 500 mg (оп. 12 бр.). ● **Efferalgan®** (Bristol Myers Squibb Kft.) – свещички по 80, 150 и 300 mg (оп. по 10 бр.); шумящи таблетки 500 mg (оп. по 16 бр.). ● **Efferalgan Pediatric® 3%** (Bristol Myers Squibb Kft.) – перорален разтвор с концентрация 30 mg/ml във флакони по 90 ml (оп. 1 бр.). ● **Grippostad Hot Drink®** (Stada Arzneimittel AG) – прах 600 mg в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Jectamol®** (Phos Phara Ltd) – концентрат за *инфузионен* разтвор 1000 mg/6.7 ml в стъклени ампули (оп. 3 бр.). ● **Jectamol Plus®** (Phos Phara Ltd) – разтвор 4 ml за *интрамускулно* инжектиране, съдържащ 600 mg парацетамол и 20 mg лидокаин в стъклени ампули (оп. 3 бр.). ● **Panadol™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 2, 12, 24, 48 и 96 бр.). ● **Panadol baby™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – перорална суспензия 24 mg/ml (= 120 mg/5 ml) в стъклени бутилки по 100, 200 и 300 ml (оп. по 1 бр.); свещички 125 mg (оп. по 5 и 10 бр., с пластмасова мерителна лъжичка). ● **Panadol baby™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – перорална суспензия 24 mg/ml (= 120 mg/5 ml) с ягодов аромат в бутилки по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Panadol Junior™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – свещички 250 mg (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Panadol Optizorb™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 12, 16, 24, 30 и 32 бр.). Продуктът съдържа дезинтеграционна система, ускоряваща разтварянето на таблетките и скъсяваща времето на проява на ефекта. ● **Panadol Rapide™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – филмирани таблетки 500 mg (оп. по 10, 14 и 20 бр.). ● **Panadol Soluble™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – разтворими във вода таблетки 500 mg (оп. по 12, 24 и 48 бр.). ● **Paracedol®** (Софарма АД) – перорална суспензия с концентрация 120 mg/5 ml в тъмно-кавява стъклена бутилка по 120 ml (оп. 1 бр. плюс градуирана мерителна пластмасова спринцовка). ● **ParaCeta®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки 500 mg (оп. 10 бр.). ● **ParacetaMAX® granules** (Actavis Group PTC ehf.) – *гранули*, съдържащи по 250 и 1000 mg парацетамол в алуминиеви сашета (оп. по 10 и 20 бр.); *гранули с аромат на ягода и ванилия* в алуминиеви сашета, съдържащи 500 mg парацетамол (оп. по 10 и 20 бр.); *гранули с аромат на капучино* в алуминиеви сашета, съдържащи 500 mg парацетамол (оп. по 10 и 20 бр.). Гранулите се приемат направо в устата върху езика и се поглъщат без вода. Вода може да се пие след това за изплакване на устата. Продуктът не трябва да се приема след хранене. ● **ParacetaMAX® Kids** (Actavis Group PTC ehf.) – перорален разтвор 2,4% съответно по 60, 100, 120, 150, 200 и 300 ml в тъмни стъклени бутилки (оп. по 1 бр., с градуирана през 0,25 ml спринцовка за перорално дозиране). ● **ParacetaMAX® tablets** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Paracetamol Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – инфузионен разтвор 1% 100 ml в стъклен флакон

(оп. по 10 и 12 бр.). ● **Paracetamol Adipharм**[®] (Адифарм ЕАД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Paracetamol B. Braun**[®] (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 1% съответно по 10, 50 и 100 ml в полиетиленови бутилки (оп. по 10 бр.). ● **Paracetamol Ecopharm**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Paracetamol Inbitech**[®] (Инбитех ООД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Paracetamol Kabi**[®] (Фрезениус Каби България ЕООД) – инфузионен разтвор 1% съответно по 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 10, 12 и 20 бр.) и инфузионни сакове (оп. по 20, 50 и 60 бр.). ● **Paracetamol Panpharma**[®] (Panmedica) – инфузионен разтвор 1% съответно по 10, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 10 бр.) и по 100 ml в инфузионни сакове (оп. по 10 бр.). ● **Paracetamol Pharma**[®] (Фарма АД) – таблетки 500 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Paracetamol Ratiopharm**[®] (Ratiopharm GmbH) – таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 40 и 100 бр.). ● **Paracetamol Rockspring**[®] (Rockspring Healthcare Ltd) – таблетки 1000 mg (оп. по 8 и 16 бр.). ● **Paracetamol Rompharm**[®] (S.C. Rompharm Co S.R.L.) – инфузионен разтвор 1% 100 ml в бутилки (оп. 1, 10 и 12 бр.). ● **Paracetamol Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки 500 mg (оп. по 10, 20 и 400 бр.); сироп с концентрация 24 mg/ml (= 120 mg/5 ml) в стъклен флакон по 125 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка). ● **Parafizz**[®] (Cipla Europe NV) – ефервесцентни таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 8, 10, 12, 16, 20, 24 и 32 бр.). ● **Perfalgan**[®] (Bristol-Mayers Squibb Kft) – инфузионен разтвор с концентрация 10 mg/ml в безцветни стъклени флакони по 10, 50 и 100 ml (оп. по 12 бр.). ● **Supofen**[®] (Lab. Basi) – перорална суспензия 40 mg/ml в стъклена бутилка с обем 85 ml с градуирана през 0,25 ml пластмасова дозираща спринцовка (оп. 1 бр.). ● **Tachipirin**[®] (Анжелини Фарма България ЕООД) – таблетки 1000 mg (оп. по 6, 8, 12 и 16 бр.). ● **Tylol**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – перорална сиропирана суспензия 120 mg/5 ml в бутилки по 100 ml с мерителна лъжичка с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Tylol 6+** (Нобел Фарма ЕООД) – перорална 250 mg/5 ml в бутилки по 100 ml с мерителна лъжичка с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.). ▼ МПК на парацетамол се измерва 30 до 120 min след неговото орално приложение. Парацетамол се метаболизира почти напълно в черния дроб и се отделя с урината под формата на глюкуронид и сулфатни съединения и само около 1% до 4% се отделя в непроменен вид. При възрастни преобладава глюкуроконюгацията, а при деца под 12 г. преобладава сулфатна конюгация. Плазменият полуживот на препарата е дозозависим и варира от 1 до 4 h, а СПП – от 20% до 50%. ТПК на парацетамола варира от 5 до 20 mcg/ml, а токсичната е над 200 mcg/ml. Около 5% от приложената доза парацетамол претърпява биотрансформация при участие на CYP2E1 и CYP1A2 с образуване на хепатотоксичния метаболит N-ацетил-пара-бензохинон имин (NAPQI). При нормално съдържание на глутатион – мощен ендегенен антиоксидант, в черния дроб NAPQI се превръща в нетоксични крайни метаболити (меркаптурова киселина и цистеинови конюгати). При предозиране на парацетамол обаче поради насищане на механизмите на глюкуроконюгиране и сулфатиране, приетата доза се метаболизира главно чрез окисление от CYP2E1 и CYP1A2, глутатионът се оказва недостатъчен и хепатотоксичността, а също и нефротоксичността на парацетамол нарастват. ▲ Парацетамол притежава аналгетичен и антипиретичен ефект. Инхибира простагландиновия синтез по механизъм, различен от този на НСПВЛ. За синтеза на простагландини като ко-фактори за действието на COX са необходими ендопероксиди. Парацетамол блокира COX-3 и намалява тяхната концентрация главно в тъкани, където тя е по принцип ниска (например в мозъка). Във възпалени тъкани (особено в присъствие на гной) пероксидната концентрация е много висока и парацетамол е неефективен. При хиперпирексия парацетамол блокира простагландин-синтазата в хипоталамуса. Препаратът повишава болковия праг. При плазмени концентрации $\geq 0,07$ mmol/l (= 10,6 mcg/ml) той предизвиква достатъчна аналгезия при 75% от децата с постоперативна болка след тонзилектомия.

Показания: Главоболие, зъбобол, миалгия, артралгия и остеоалгия от различно естество, дисменорея, фебрилитет, грип и грипоподобни състояния, състояние след стоматологични процедури и хирургични интервенции, пациенти с доказана алергия към салицилати. Парацетамол е лекарство на избор като антипиретик и аналгетик при деца. Той може да се препоръчва за прилагане на бебета от третия месец, а според FDA и – по-рано. Ефективен е при зъбна болка (вкл. при прорастане на зъби), постваксинална болка и фебрилитет, болка в ухото/перфорация на тъпанчето, болка при тонзиллофарингит, главоболие/мигрена, постоперативна болка след тонзилектомия и др. При СН приемането на НСПВЛ (диклофенак, индометацин и др.) може да влоши хода на заболяването, особено у болни със съществуващи сърдечни проблеми и тези, подложени на антихипертензивна терапия. Допуска се, че в това отношение коксибите (селективните COX-2 инхибитори) могат да бъдат дори по-рискови. Парацетамол е подходящият аналгетик и антипиретик, вкл. при СС болни. Ацетисалициловата киселина и другите НСПВЛ могат да предизвикат потенциални животозастрашаващи астматични пристъпи у пациенти с Aspirin-индуцирана астма (AIA), което може да се установи само с aspirin-чувствителен тест. Пациенти с AIA трябва да избягват Aspirin и други НСПВЛ. Повечето хора с AIA обаче при показанията могат безопасно да приемат paracetamol в ДД до/или 1000 mg. По-високи ДД paracetamol при тези болни могат да предизвикат реакция, но тя обикновено е слаба и краткотрайна и се наблюдава само при пациенти, изключително чувствителни към Aspirin. Paracetamol се смята за аналгетик на пръв избор при пациенти с бронхиална астма. При ПНВ обикновено са особено уязвими към НЛР вследствие приема на НСПВЛ, тъй като е по-вероятно те да се нуждаят от аналгетик (напр. при остеоартроза); да имат здравословни проблеми като АХ, ССЗ, бъбречни проблеми; да приемат едновременно и други лекарства (напр. антихипертензивни, антикоагуланти). НСПВЛ трябва да се използват с внимание при ПНВ. Paracetamol е аналгетик на избор за облекчаване на слаба до умерена ставно-мускулна болка при такива болни.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На възрастни орално се назначава от 500 до 1000 mg 3–4 пъти на ден. МДД парацетамол е 3 g p.o. (по FDA – 4 g). Оралната ЕД парацетамол за деца под 12 г. варира от 10 до 15 mg/kg. При необходимост тя може да се прилага през интервали не по-кратки от 4 h, като максималният брой приеми за едно денонощие е пет. Парацетамол не трябва да се прилага на деца по-дълго от 3 дни. Парацетамол се въвежда под форма на 15-минутна инфузия за краткосрочно лечение на умерена болка (най-често постоперативна) и фебрилитет в следните ЕД (които може да се повтарят до 4 пъти през 6 h в рамките на 24 h): бебета с т.м. до 10 kg – 7,5 mg/kg (= 0.75 ml 1% разтвор/kg); деца с т.м. над 10 до 33 kg – 15 mg/kg (= 1.5 ml 1% разтвор/kg); с т.м. над 33 до 50 kg – 15 mg/kg (= 1.5 ml 1% разтвор/kg); деца и възрастни над 50 kg – 1000 mg (= 100 ml). МДД за бебета с т.м. до 10 kg е 30 mg/kg. МДД за деца с т.м. над 10 до 33 kg е

60 mg/kg (но не повече 1500 mg). МДД за деца с т.м. над 33 и до 50 kg е 60 mg/kg (но не повече 2500 mg). МДД за деца и възрастни с т.м. над 50 kg е 3000 mg. Опаковките от 10 ml са предназначени за бебета под 10 kg, тези от 50 ml са за деца под 33 kg, а от 100 ml – за деца и възрастни над 33 kg.

Взаимодействия: Парацетамол потенцира ефекта на дикумароловите антикоагуланти. Резорбцията на paracetamol в СЧТ се повишава от metoclopramide и се понижава от scopolamine*. Paracetamol, приложен едновременно с МАОИ, може да предизвика състояние на свръхвъзбуда и фебрилитет. Рифампицин, антиконвулсантите и хипнотиците, както и алкохол, комбинирани с paracetamol могат да причинят ЧН. При пациенти с БН, ако парацетамол се приложи едновременно с НСПВЛ, може да се предизвика влошаване на състоянието. Рифампицинът, АЕЛ, хипнотиците и алкохолът в комбинация с парацетамол могат да причинят ЧН. При пациенти с БН, ако парацетамолът се приложи едновременно с НСПВЛ, може да се предизвика влошаване на състоянието.

Нежелани реакции: Кожни обриви (рядко), гадене, повръщане, много рядко – тромбоцитопения и агранулоцитоза (за което обаче няма сигурни данни, че се дължат на парацетамол); хепато- и нефротоксичност. МДД парацетамол за възрастни е 4 g. При *предозиране* на препарата в първите 24 h се наблюдават: бледост, гадене, повръщане, анорексия, коремна болка. Предполага се, че ако плазмените концентрации на парацетамол се задържат над 200 mcg/ml в продължение на 4 h или 50 mcg/ml в продължение на 12 h се развива *чернодробно увреждане*, което се манифестира 12 до 48 h след приемане на препарата. Съобщава се за аномалии в метаболизма на глюкозата и метаболитна ацидоза. При ДД над 150 mg/kg (около 10 g еднократно) парацетамол чернодробното увреждане може да прогресира до енцефалопатия, кома и смърт. Възможно е да се развие и *некроза на бъбречните тубули* дори при отсъствието на тежко чернодробно увреждане. Има съобщения и за сърдечни ритъмни нарушения и панкреатит. **Острата интоксикация с парацетамол се дължи главно на натрупването в организма на неговия високо реактивоспособен метаболит NABQI, който не може да бъде елиминиран от с ендогенния донор на тиолови (SH-) групи глутатион поради изчерпване на последния.** Рискът от парацетамолова интоксикация се повишава значително у пациенти, приемащи лекарства ензимни индуктори (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин), хепатотоксични или нефротоксични медикаменти, алкохол, чернодробно или бъбречно увреждане, непълноценно хранене (особено при хроничен алкохолизъм, bulimia nervosa, СПИН). За развиваща се чернодробна интоксикация в случая INR е по-важен показател в сравнение с плазмените нива на билирубина и чернодробните ензими. Бъбречното увреждане е по-добре да се оценява по плазмените концентрации на креатинин, а не на урея (която се метаболизира в черния дроб). Въпреки липсата на ранни симптоми, пациентите трябва да бъдат насочени към токсикологичните центрове възможно по-рано, като на всеки, приел $\geq 7,5$ g парацетамол в предшестващите 4 h, бързо трябва да се направи стомашна *промивка с медицински въглен*. Прилагането на донори на SH-групи като *метионин или ацетилцистеин*, може да има положителен ефект в първите 48 до 72 h. Ендогенният донор на тиолови (SH-) групи глутатион е неефективен, защото има незначителна клетъчна пенетрация. Първата доза ацетилцистеин е натоварваща (140 mg/kg p.o.), след което той се прилага по 70 mg/kg/4 h p.o. (понякога от 15 до 17 пъти през първите 72 h). Антидотното лечение с N-ацетилцистеин е най-ефективно, ако стартира до 8 h след остро отравяне с парацетамол. Около 48% пациентите, приели ацетилцистеин, развиват различни по тежест анафилактични реакции, които в 0,5% могат да имат фатален изход. По тази причина токсикологът трябва да разполага със свободен венозен източник и ефективни антиалергични лекарства (ГКС, бета-адреномиметици и др.) още от самото начало на антидотната терапия! **Противопоказания:** Доказана алергия към paracetamol или някоя от неговите съставки, остра чернодробна и БН, дефицит на Г6ФД, алкохолизъм, прием на нискокалорична храна.

PARACETAMOL & ASCORBIC ACID & DEXTROMETHORPHAN (ATC кодове: N02BE51 и R01BA52)

● **Daleron COLD® 3** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки (оп. по 30 бр.), съдържащи paracetamol, pseudoephedrine и dextromethorphan. ● **Efferalgan Vitamin C®** (Bristol-Myers Squibb Kft) – ефервесцентни таблетки, съдържащи Paracetamol 330 mg и Ascorbic acid 200 mg (оп. 20 бр.). ▲ Комбинираните препарати, съдържащи парацетамол и витамин С, имат аналгетичен и антипиретичен ефект с продължителност 3–4 h.

Показания: Фебрилитет при инфекциозни заболявания; главоболие, зъбобол, болезнени медицински и зъбни процедури; невралгия.

Приложение: При възрастни трябва да се разтваря съдържимото на 1 саше в 150 ml гореща вода и получената суспензия се изпива, докато е гореща. Лекарствената форма за деца се прилага като съдържимото на 1 саше се разтвори в 50 ml гореща вода.

Противопоказания: Свръхчувствителност към препарата; тежки чернодробни и/или бъбречни увреждания.

PARACETAMOL & COFFEINUM (ATC код: N02BE51)

● **Panadol Extra™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – филм-таблетки, съдържащи 500 mg парацетамол и 65 mg кофеин (оп. по 12, 24 и 96 бр.). ● **Panadol Extra Optizorb™** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – филм-таблетки, съдържащи 500 mg парацетамол и 65 mg кофеин (оп. по 12 и 24 бр.). Продуктът съдържа дезинтеграционна система, ускоряваща разтварянето на таблетките и скъсяваща времето на проява на ефекта. ● **Paracetamol Extra™** (Химакс Фарма ЕООД) – прах 3 g за перорален разтвор в сашета, съдържащи 500 mg парацетамол и 65 mg кофеин (оп. по 6 и 20 бр.). ● **Tylol Plus®** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи 500 mg парацетамол и 30 mg кофеин (оп. по 12, 16, 24 и 96 бр.).

Показания: Главоболие, мигрена, зъбобол, невралгия, миалгия, дисменорея; фебрилитет.

Приложение: На възрастни се препоръчва в доза 1–2 таблетки 1 до 4 пъти на ден. МДД е 8 таблетки.

Нежелани реакции: Кожни обриви (рядко), гадене, безсъние, безпокойство.

PARACETAMOL & PHENIRAMINE & PHENYLEPHRINE (ATC кодове: N02BE51 и R01BA52)

●**Theraflu Cold and Flu Extra Strength®** (GSMK Consumer Health) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 10 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол – 650 mg, фенирамин 20 mg и фенилфрин 10 mg. Дозата за деца над 12 г. и възрастни е 1 саше през 4 до 6 часа, като МДД са 3 сашета. Съдържимото на 1 саше се разтваря в около 250 ml гореща вода и се изпива, докато е топло. Терапията е симптоматична и не трябва да продължава повече от 5 дни. Продуктите са противопоказани при тежки ССЗ, заболявания на черния дроб, бъбреците или белите дробове; дефицит на ГбФД; комедикация с МАОИ.

PARACETAMOL & PHENYLEPHRINE (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

●**Influbene® 500 mg/12.2 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 6, 8, 10 и 12 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол (антипиретичен аналгетик) – 500 mg и фенилфрин (алфа-адреномиметик) 12.2 mg. ●**Influbene® 1000 mg/12.2 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 10 и 20 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол 1000 mg и фенилфрин 12.2 mg. ●**Lekadol plus® 500 mg/12.2 mg** (Sandoz d.d.) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета, съдържащ 500 mg парацетамол и 12.2 mg фенилфрин (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ●**Lekadol plus® 1000 mg/12.2 mg** (Sandoz d.d.) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета, съдържащ 1000 mg парацетамол и 12.2 mg фенилфрин (оп. 10 бр.). ●**ParacetaMAX Grip® 500 mg/12.2 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – прах за приготвяне на перорален разтвор, съдържащ 500 mg парацетамол и 12.2 mg фенилфрин в сашета (оп. по 5, 6, 8, 10, 12, 16 и 20 бр.). ●**Paracetamol Plus Ratiopharm® 1000 mg/12.2 mg** (Ratiopharm GmbH) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Paralen Grip Hot Drink® 650 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – прах за перорален разтвор в сашета (оп. 5, 6, 10 и 12 бр.). ●**Vicks Active Max 1000 mg/12.2 mg** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 5 и 8 бр.). В 1 саше се съдържат: парацетамол – 1000 mg и фенилфрин 12.2 mg.

Показания: За облекчаване на симптоми на грип и простуда при възрастни и деца над 16 г.

Приложение: На възрастни се препоръчва 1 саше, чието съдържимо се разтваря в гореща вода, 1 до максимум 3 пъти на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към парацетамол или фенилфрин, ИБС, АХ, хипертироидизъм, тежко УЧФ, комедикация с ТЦА или МАОИ през последните 14 дни.

PARACETAMOL & PHENYLEPHRINE & ASCORBIC ACID (АТС код: N02BE51)

●**Gripex HotActive Kids** (US Pharmacia Sp.z.o.o.) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 6 и 12 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол 500 mg, фенилфрин 5 mg и витамин С 20 mg.

PARACETAMOL & PHENYLEPHRINE & GUAIFENESIN (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

●**Theraflu Cold and Cough®** (Novartis Consumer Health GmbH) – сироп 240 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка от 30 ml). В 30 ml се съдържат: парацетамол 500 mg, фенилфрин 10 mg и гвайфенезин 200 mg. За краткосрочно симптоматично облекчение при простуда, грип, фебрилитет, хрема, кашлица. На *възрастни* се препоръчва в доза 30 ml през 4 или 6 h. МДД 120 ml. ●**Theraflu Max Cold and Cough®** (Novartis Consumer Health GmbH) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 10 бр.). В 1 саше се съдържат: парацетамол 1000 mg, фенилфрин 12.2 mg и гвайфенезин 200 mg. ●**Ferveflu Antitussive® 500 mg/200 mg/10 mg** (Адифарм ЕАД) – прах за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 50 бр.). Всяко саше съдържа: парацетамол – 500 mg, гвайфенезин – 200 mg и фенилфрин – 10 mg. На *възрастни* деца над 12 г. се назначава по 1 саше през 6 h. МДД – 4 сашета. Продуктите са противопоказани при пациенти с АХ.

PARACETAMOL & PROPYPHENAZONE & CAFFEINE (АТС код: N02BE51)

●**Adolorin®** („Прескрипция“ ЕООД) – таблетки, съдържащи: парацетамол 300 mg, пропифеназон 250 mg и кофеин 50 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ●**Caffetin SC®** (Алкалоид ЕООД) – таблетки, съдържащи: 250 mg paracetamol, 210 mg пропифеназон (НСПВЛ) и 50 mg кофеин (оп. по 6, 10 и 12 бр.). ●**Saridon®** (Байер България ЕООД) – таблетки, съдържащи парацетамол 250 mg, пропифеназон 150 mg и кофеин 50 mg (оп. 10 бр.). Показан е при главоболие, мигрена, зъбни и фантомни болки, невралгии, артралгии, миалгии, дисменорея, постоперативни болки, грип. Приема се в доза 1–2 таблетки 1 до 3 пъти на ден. Може да предозвика запек, привикване. ●**Sariphezon®** (Софарма АД) – таблетки (оп. 20 бр.), съдържащи: 250 mg paracetamol (антипиретичен аналгетик), 150 mg пропифеназон и 50 mg кофеин. Показан при главоболие, зъбобол, менструални и постоперативни болки. На *възрастни* пациенти Sariphezon се препоръчва в доза 1–2 таблетки 1 до 3 пъти на ден, а на деца над 12 г. – от ½ до 1 таблетка 1 до 3 пъти на ден.

PARACETAMOL & PSEUDOEPHEDRINE & CHLORPHENIRAMINE (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52)

●**Tylol Hot®** (Нобел Фарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета (оп. 12 бр.). Всяко саше съдържа: 500 mg парацетамол, 60 mg псевдоефедрин и 4 mg хлорфенирамин. ●**Tylol Hot D®** (Нобел Фарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета (оп. 12 бр.). Всяко саше съдържа: 500 mg парацетамол, 60 mg псевдоефедрин и 4 mg хлорфенирамин. ●**Tylol Hot Pediatric®** (Нобел Фарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета (оп. 12 бр.). Всяко саше съдържа: 250 mg парацетамол, 30 mg псевдоефедрин (алфа-адреномиметичен назален деконгестант) и 2 mg хлорфенирамин.

Показания: За краткосрочно (3 до 5-дневно) облекчаване на симптоми при грип и простуда – кихане, хрема, повишена т.т., лека до умерена болка от различен произход.

Приложение: Tylol Hot и Tylol Hot D са предназначени за *възрастни*. Съдържимото на 1 саше се разтваря в около 160 ml топла вода и се изпива, докато е топло. Ако е необходимо, следваща доза се приема след 6 h. МДД е 4 сашета. Съдържимото на 1 саше Tylol Hot Pediatric се разтваря в около 80 ml топла вода и се изпива, докато е топло. Ако е необходимо следващата доза се приема след 6 h. МДД за *по-големите деца* е 4 сашета.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, ЗД, тежко УЧФ или УБФ, АХ, комедикация с МАОИ.

PARACOFDAL® (АТС код: N02BE51) (Унифарм АД) – таблетки, съдържащи по 200 mg парацетамол, 300 mg метамизол, 30 mg кофеин и 20 mg кодеин (оп. по 10 и 20 бр.). ▲ Паракофадал има аналгетичен, антипиретичен и антитусивен ефект.

Показания: Мигрена, главоболие, зъбни болки, невралгия, фебрилитет, суха кашлица.

Приложение: По 1 до 2 таблетки 1 или 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Запек, толеранс, зависимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките, УЧФ.

PARALEN GRIP® (АТС код: N02BE51) (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи парацетамол 500 mg, кофеин 25 mg и фенилефрин 5 mg (оп. по 12 и 24 бр.).

Показания: Облекчаване на грипоподобни симптоми (главоболие, болки в гърлото, миалгия, артралгия, втрисане, хрема).

Приложение: При възрастни и деца с т.м. над 65 г. ЕД е 1-2 таблетки през 4 до 6 h (МДД – 8 таблетки); при т.м. от 43 до 65 kg – 1 таблетка през 4 до 6 h (МДД – 6 таблетки); при деца с т.м. от 33 до 43 kg – 1 таблетки през 4 до 6 h (МДД – 4 таблетки).

Противопоказания: Тежко чернодробно заболяване, АХ, ИБС, ЗД, хипертироидизъм, тясноъгълна глаукома, задръжка на урина, феохромоцитом, комедикация с ТЦА или МАОИ, деца под 12 г.

SEDALGIN NEO® (АТС код: N02BE51) („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи по 150 mg метамизол, 300 mg парацетамол, 10 mg кодеин, 15 mg фенобарбитал и 50 mg кофеин (оп. по 10 и 20 бр.).

Показания: Главоболие, мигрена, зъбни и фантомни болки, невралгии, артралгии, миалгии, дисменорея, постоперативни болки, грип, ХТБ.

Приложение: По 1–2 таблетки 1–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Обстипация, толеранс.

SOLPADEINE™ (АТС код: N02BE51) (Omega Pharma Ltd) – ефервесцентни таблетки (оп. по 2, 6, 12, 24 и 48 бр.) и капсули, съдържащи по 500 mg парацетамол, 8 mg кодеин и 30 mg кофеин. Показан като симптоматично средство при главоболие, вкл. мигренозно, невралгии, ставни и мускулни болки, грип и простуда. На *възрастни и деца над 12 г.* Solpadeine се назначава по 1–2 таблетки 3 до 4 пъти дневно през интервал не по-малък от 4 h, като МДД са 6 таблетки. Таблетките се разтварят предварително в 1 чаша вода. Не се препоръчва употребата на препарата повече от 3 дни. Противопоказан при деца под 12 г.

SOTAPIRYN® (АТС код: N02BE51) („Чайкафарма“ ЕАД) – ефервесцентни таблетки, съдържащи: 300 mg парацетамол, 2 mg хлорфенирамин (H₁-блокатор) и 250 mg аскорбинова киселина (оп. по 10 и 20 бр.). Притежава аналгетично, антипиретично и антиалергично действие. Има портокалов и лимонов вкус. Показан е при грип и простудни състояния. Предписва се по 1 таблетка, предварително разтворена в 100–125 ml вода, 2 пъти на ден.

TYLOFEN HOT® (АТС кодове: N02BE51 и R01BA52) (Нобел Фарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета, съдържащи 500 mg парацетамол, 4 mg хлорфенирамин и 10 mg фенилефрин (оп. по 6 и 12 бр.).

Показания: Облекчение на грипоподобни симптоми (хрема, кихане, фебрилитет, главоболие).

Приложение: На възрастни и деца над 15 г. се препоръчва по 1 саше от 1 до 3 пъти на ден. Съдържимото на сашето се разтваря в около 250 ml топла вода и веднага се изпива. Следващото саше може да се приеме след 6 h. МДД за възрастни и деца над 12 г. – 4 сашета.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките; ЗД; тежки бъбречни, чернодробни или ССЗ; комедикация с МАОИ.

N02BG Други неопиоидни аналгетици и антипиретици

1. Синтетични продукти, повлияващи невроналните калиеви или калциеви канали

FLUPIRTINE – INN (АТС код: N02BG07)

● **Katadolon®** (AWD Pharma GmbH & Co KG) – капсули 100 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ▲ Флупиртин е пиримидиново производно с централен неопиоиден аналгетичен ефект, който се дължи на *селективно отваряне на невроналните калиеви канали и антагонизъм с NMDA-рецепторите*. Притежава 1/3 от аналгетичната активност на кодеина.

Показания: Остра и хронична болка.

Приложение: По 100 mg орално 4 пъти или по 150 mg ректално 3–4 пъти на ден в продължение на не повече от 4 седмици.

Нежелани реакции: Замъглено зрение, СЧ дискомфорт, ксеростомия, грипоподобни симптоми, гадене, повръщане, сърбеж, тромбоцитоза.

ZICONOTIDE – INN (АТС код: N02BG08)

● **Prialt*** (Eisai Ltd.) – инфузионен разтвор с концентрация 25 mcg/ml във флакони по 20 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Зиконотид е синтетичен аналог на ω -конотоксинпептид MVIIA, който се намира в отровата на морския охлюв *Conus magus*. Той селективно блокира N-тип ПЗКК в ЦНС и потиска освобождаването на проноцицептивните невротрансмитери глутамат, CGRP и SP в главния и гръбначния мозък, облекчавайки болката.

Показания: Силна остра болка; хронична болка.

Приложение: Прилага се интратекално със специална инфузионна система в доза 2.4 mcg на ден през интервал от 2–3 седмици. МДД е 19.2 mcg (0.8 mcg/h) и тя се прилага през интервал от 21 дни.

Нежелани реакции: Седация, гадене, нистагъм, главоболие, отпадналост, хипертензия, атаксия, нарушено зрение, задръжка на урина, СЧ дискомфорт.

2. НСПВЛ в ниски дози

Много НСПВЛ се използват в ниски дози и като аналгетици. Към тях се отнасят препаратите *Aspirin*[®], *Dicofenac*, *Flurbiprofen*, *Ibuprofen*, *Meloxicam*, *Naproxen*, *Nimesulide*, коксиби и др.

3. Фитоаналгетици

HARPADOL[®] (АТС код: M01AX00) (Lab. Arkopharma) – капсули 435 mg (оп. по 45 и 150 бр.). Фитопродуктът съдържа не по-малко от 1,2% харпагозид, извлечен от дяволски нокът (*Harpagophyt iradix*). Показан е за симптоматично лечение на *артралгия*. При възрастни и деца над 12 г. лечението започва с приемане на 2 капсули сутрин, на обед и вечер по време на хранене с 200–250 ml вода. ПД е 3 x 1 капсула на ден по време на хранене.

MIGRENON[®] (вж. гл. N02CX)

PHYTODOLOR[®] (Байер България ЕООД) – перорални капки по 100 и 200 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). В 100 ml се съдържат гъсти екстракти от: *Cortex Fraxini* (кора от планиски ясен) – 20 ml, *Cortex et foliorum Populi* (кора и листа от трепетлика) – 60 ml и *Herba Solidaginis virgaureae* (стрък от златна пръчица) – 20 ml. ▲ БАВ включват салицилови деривати и биофлавоноиди с антифлогистична и аналгетична активност.

Показания: Лумбаго, ишиалгии, ревматични заболявания.

Приложение: От 20 до 40 к 3 до 4 пъти на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към салицилати.

N02C Антимигренозни лекарства

☞ **Патогенезата на мигрената** се свързва с *неврогенни, инфламаторни и вазогенни механизми*. Острите пристъпи често се предшества от **аура** (ветрец, полъх) – *визуални и сензорни нарушения, които вероятно произхождат от окципиталния и сензорния кортекс*. Те се дължат на *екзоцитоза на 5-HT и NA* от съответните неврони в мозъка, която *предизвиква локална исхемия и дисфункция* (5-HT и NA са мощни церебрални и екстрацеребрални вазоконстриктори). В отговор на предизвиканата от тях вазоконстрикция бързо се освобождават големи количества вазодилататори (хистамин, кинини, простагландини), които са и медиатори на възпалението. Тъй като 5-HT и NA бързо се инактивират, а освен това част от 5-HT постъпва в тромбоцитите, вазоконстрикцията остава неуравновесена и се последва от фаза на продължителна дилатация на чувствителните на болка екстракраниални артерии (**остър мигренозен пристъп**). *Главоболието обикновено е локализирано в едната половина на главата (хемикрания) или в част от нея (напр. слепоочията). То често е придружено с фотофобия, фонофобия, гадене и повръщане.*

☞ **Много фактори предразполагат към развитие на мигренозни пристъпи:** стрес (физическо напрежение, възбуда, силно вълнение, умора, гняв, безсъние), консумация на тирамин-съдържащи храни (сирене, банани, шоколад) и алкохолни напитки (червено вино, коняк), алергия (към яйца, риба, пшенично брашно), хормонални промени в менструалния цикъл (вкл. предизвикани от орални контрацептиви), гладуване, хипогликемия, обездвижване, продължителна работа с компютър, интензивна светлина или силен шум, черепномозъчни травми, болки от синусите, шийна спондилоза.

N02CA Ерго-алкалоиди, вкл. комбинации

COFFERGAMIN[®] (АТС код: N02CA52) („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки, съдържащи по 100 mg чист кофеин и 1 mg ерготамин (оп. 20 бр.). ▲ Антицефалгичният ефект на препарата се дължи на съдосвиващото действие на ерготамина, което в присъствието на кофеин се засилва.

Показания: Мигрена, синдром на Хортон, клинично проявена артериална хипотония и др.

Приложение: По 1 до 2 таблетки още в началната продормална фаза на мигрената. Ако главоболието не отзвучи, препаратът се приема в доза 1 таблетка през 1 h, като МДД Coffergamin за възрастни е 6 таблетки. Coffergamin не е подходящ за дългосрочна антимигренозна терапия. Неговата ефикасност е най-висока във втората, съдоразширяваща фаза на мигрената. Не всички пациенти се повлияват от препарата.

Нежелани реакции: Безсъние, хипертензия, сърцебиене, сърдечна аритмия. **Противопоказания:** АХ, ИБС, ЧН или БН, нарушения в кръвооросването на периферните съдове, бременност.

N02CC Селективни 5-HT_{1D}-рецепторни агонисти (триптани)

ELETRIPTAN – INN (АТС код: N02CC06)

● **Relrax®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 2, 4 и 6 бр.). ▲ Елетриптан е селективен агонист на 5-HT_{1B/1D}-рецепторите с антимигренозна активност.

Показания: Остър мигренозен пристъп.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: По 20 mg p.o. Ефект е по-добър при приемане на препарата в началото на мигренозния пристъп. Ако главоболието не се овладее през първите 2 h, не се препоръчва приемането на нова доза елетриптан. Ако се появи рецидив през първите 24 h, ЕД от 20 mg може да се повтори, но трябва да са минали най-малко 2 h от приемане на първата доза.

Взаимодействия. СУРЗА4 инхибиторите (кетоназол, итраконазол, еритромицин*, кларитромицин, йозамицин) засилват НЛР, предизвикани от елетриптан, защото забавят неговия метаболизъм.

Нежелани реакции: Седация, сънливост, замаяност, обща отпадналост, болка и стягане в гърдите, стягане в гърлото, зачервяване на лицето, тахикардия, повдигане, диспепсия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към елетриптан или неговите съставки, тежка чернодробна и БН, средно тежка и тежка АХ, ИБС, сърдечна аритмия, СН, периферни съдови спазми; хемиплегична, офталмологична или базилярна мигрена; цефалгия при инсулт или руптура на аневризма.

FROVATRIPTAN – INN (АТС код: N02CC07)

● **Relieva®** (Menarini International Operations S.A.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. от 1 до 6 бр.). ▲ Оралната бионаличност на препарата е ниска, а биологичният му полуживот е 26 h. ▲ Relieva е селективен агонист на 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B}-рецепторите.

Показания: Мигренозни пристъпи (със или без аура).

Приложение: Фроватриптан трябва да се приема по възможност непосредствено след началото на мигренозния пристъп в доза 2,5 mg. При рекурентен пристъп, настъпил след първоначалното облекчение, може да се приеме втора доза, но интервалът между двата приема не трябва да е по кратък от 2 h. МДД е 5 mg. При УБФ или при умерено УЧФ не се налага прецизиране на ДД. При тежко УЧФ препаратът е противопоказан.

Взаимодействия: При жени, приемащи орални хормонални контрацептиви, плазмените нива на Relieva се повишават с 30%, без увеличаване честотата на НЛР. Не се препоръчва едновременно прилагане на Relieva с МАОИ, препарати на жълтия кантарион (поради риск от развитие на серотонинов синдром). Нужно е повишено внимание при комедикация със SSRIs (циталопрам и др.).

Нежелани реакции: Световъртеж, отпадналост, цефалгия, парестезии, зачервяване; гадене, повръщане, ксеростомия, диспепсия, коремни болки, флатуленция, диария, хеилит; отпадналост, чувство за повишена т.т., гръдна болка; болки в костите, палпитации, тахикардия; зрителни нарушения; шум в ушите; често уриниране, жажда, полиурия, дехидратация, хипокалциемия, хипогликемия, никтурия; хипербилирубинемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствения продукт, миокарден инфаркт, ИБС (вкл. ангина на Prinzmetal), неконтролирана АХ, предшестваш мозъчно-съдов инцидент, тежка ЧН, комедикация с ерготамин или неговите деривати, комедикация с други триптани. Липсват данни за използване на Relieva при деца и при ПНВ, поради което той не се препоръчва в тези случаи.

NARATRIPTAN – INN (АТС код: N02CX02)

● **Migtram*** (Chanelle Medical) – филм-таблетки 2.5 mg (оп. по 2, 4, 6, 12 и 18 бр.). ● **Naramig*** (Glaxo Group Ltd) – филм-таблетки 2.5 mg (оп. по 2, 4 и 6 бр.). ▼ Има орална бионаличност 63 до 74%, СПП 29%, t_{1/2} 6 h и уринна екскреция в непроменен вид 50%. ▲ Селективен агонист на 5-HT_{1D}-рецепторите, чието стимулиране предизвиква контракция на интракраниалните съдове, към които принадлежат и съдовете на мозъчните обвивки. Дилатацията и отокът на тези съдове е важен патогенетичен фактор при мигрената. Освен това наратрипат инхибира активността на p. trigeminus.

Показания: Остри мигренозни пристъпи.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Таблетките наратриптан се гълтат цели с вода. При възрастни (18 до 64 г.) лечението започва с 2.5 mg. Ако острите мигренозни симптоми се повтарят, след 4 h същият ден може да се приемат още 2.5 mg. МДД за пациенти с НБФ е 5 mg, а с увредена – 2.5 mg.

Нежелани реакции: Болка в гърдите, гърлото или друга част на тялото; усещане за изтръпване, затопляне или тежест; повръщане; при предозиране – хипертензия с продължителност до 8 h, отпадналост, загуба на координацията. **Противопоказания:** ИБС (особено с ангина на Prinzmetal) неконтролирана АХ, МСБ, периферни съдови спазми, тежка ЧН, КК <15 ml/min.

RIZATRIPTAN – INN (АТС код: N02CX04)

● **Maxalt®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки за смучене по 5 и 10 mg (оп. по 2, 3, 6, 12 и 18 таблетки). ● **Maxalt RPD®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – перорален лиофилизат по 5 и 10 mg в алуминиево саше (оп. по 2, 3, 6, 12 и 18 бр.). ● **Rizatriptan Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки за смучене 10 mg (оп. по 2, 3, 6, 12 и 18 бр.). ▲ Селективен агонист на 5-HT_{1D}-рецепторите.

Показания: Остри мигренозни пристъпи.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: ① На възрастни се прилага в доза от 10 до 30 mg/24 h p.o. Между отделните приеми е необходим интервал не по-малък от 2 h. МДД ризатриптан орално за пациенти, приемащи и пропранолол, е 15 mg. ② Пероралният лиофилизат ризатриптан се използва в случай, че няма налични течности или с цел избягване на гаденето и повръщането, които могат да съпровождат оралния прием на таблетки с течности. Препоръчаната доза е 10 mg без прием на течности. При възобновяване на пристъпите (но не по-рано от 2 h след първия прием) в рамките на 24 h може да се приеме втора ЕД от 10 mg.

Противопоказания: Свръхчувствителност към ризатриптан, комедикация с МАОИ, неконтролирана АХ, ИБС, ангина на Prinzmetal.

SUMATRIPTAN – INN (АТС код: N02CX01)

● **Amigren Adipharma®** (Адифарм ЕАД) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 1, 2 и 4 бр.). ● **Headan®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 3, 6 и 18 бр.). ● **Imigran™** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 2 бр.). ▼ Има орална бионаличност 14±5%; $t_{1/2}$ 1,9±0,3 h, СПП 14–21% и уринна екскреция в непроменен вид 20%. ▲ Селективен агонист главно на 5-HT_{1D}-рецепторите със силен вазоконстрикторен ефект върху каротидните съдове. Потиска съдовия пермеабилитет. Антимигренозният му ефект се проявява 30 min след орално приложение.

Показания: Остър мигренозен пристъп и синдром на Хортон (хистаминова цефалгия). Суматриптан е по-ефективен в сравнение с ерготамин, но поради по-краткия плазмен полуживот след неговото еднократно приложение главоболието се възвръща в 30 до 40% от случаите.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално се предписва по 50 до 100 mg. Ако главоболието се повтори, през интервали от 2 h могат да се назначат още две дози. МДД за възрастни е 300 mg орално.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, замаяност, слабост, сънливост, парестезии, болки и стягане в гръдния кош, краткотрайна хипертензия, бради- или тахикардия, повръщане след орално приемане, обриви, еритем, сърбеж.

Противопоказания: ИБС, тежка АХ; комедикация с ерготамин, инхибитори на МАО, литиеви препарати, инхибитори на връщането на 5-HT; повишена чувствителност към суматриптан.

ZOLMITRIPTAN – INN (АТС код: N02CX03)

● **Zomiles®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. по 3, 6, 12 и 18 бр.). ▲ **Селективен агонист на 5-HT_{1D}-рецепторите.** Има вазоконстриктивен ефект и потиска освобождаването на невропептиди.

Показания: Мигренозни пристъпи.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Орално, по 2,5 mg. Ако мигренозните симптоми се възобновят, втори прием е възможен след не по-малко от 2 h. МДД золмитриптан е 15 mg.

Противопоказания: Неконтролирана АХ, ИБС, WPW синдром, аритмии, повишена чувствителност.

N02CX Други антимигренозни препарати

MIGRENON® (АТС код: N02CX00) (Borola) – течни капсули (оп. 30 бр.). Всяка капсула съдържа 8,6 mg *стандартизиран 5% течен екстракт от Tanacetum parthenium*, в който активното вещество – *партенOLID*, е над 430 mcg. Екстрактът е получен чрез специално *патентован процес на вакуум екстракция*, гарантиращ 25 пъти по-висока концентрация в сравнение със стандартния метод. Фармацевтичната форма течни капсули (solucaps) е запазена марка на „Borola“, осигуряваща бърза и пълна резорбция на активната съставка. ▲ Предполага се, че профилактичният *антимигренозен ефект* на Migrenon се дължи на *потискане на секрецията на 5-HT от тромбоцитите*. Установено е, че този продукт притежава *вазодилативен ефект* и освен това *инхибира медиаторите на възпаление и болка*. В това отношение Migrenon е *фитотерапевтична алтернатива на ненаркотичните аналгетици и НСПВП*. Той благоприятно повлиява мигренозното главоболие, други видове цефалгия, ревматични болки, спазми на миометрия и фебрилитет.

Показания: Мигрена (главно в интервалите между пристъпите) и други видове главоболие; симптоматично при дисменорея, ревматични болки и фебрилитет.

Приложение: (1) На възрастни с мигрена се назначава по 1 капсули след хранене от 1 до 3 пъти на ден. (2) ДД за големите деца варира от 1 до 2 капсули. (3) За овладяване на мигрена понякога е необходимо Migrenon да се приема не по-малко от 2 до 3 седмици. При добро повлияване на пациента се препоръчва терапията да продължи поне 6 мес. Установено е, че при продължително приемане препаратът намалява честотата и тежестта на мигренозните пристъпи. Спирането на Migrenon трябва да се извърши постепенно в продължение на 1–2 седмици. При необходимост Migrenon може да се комбинира с други лекарства (аналгетици, антиеметици).

Нежелани реакции: Migrenon се отличава с добра поносимост. Не може да се изключат обаче алергични НЛР. Не се препоръчва приемането му по време на бременност и кърмене.

N03 АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

- | |
|---|
| (1) Карбоксамиди: Carbamazepine, Oxcarbazepine
(2) Сукцинимиди: Ethosuximide
(3) Бензодиазепини: Clonazepam, Clorazepate, Diazepam, Lorazepam, Nitrazepam |
|---|

- (4) Валпроати: Natrii valproas
 (5) Хидантоини: Phenytoin
 (6) Барбитурати (Phenobarbital) и техни аналози (Primidone*)
 (7) Аналози на ГАМК: Gabapentin,
 (8) ГАМК-миметици: Tiagabine
 (9) Хетерогенни антиконвулсанти: Acetazolamide*, Lamotrigine, Levetiracetam, Pregabalin, Topiramate, Vigabatrin

От електрофизиологична гледна точка антиепилептичните лекарства инхибират невроналните разряди и разпространението им по един или няколко механизма: а) Повишаване активността ГАМК (основен инхибиращ невротрансмитер в главния мозък) и засилване мембрания пермеабилитет за хлорни йони, което намалява невроналната възбудимост: бензодиазепини, барбитурати, валпроати, вигабатрин, габапентин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, карбоанхидразни инхибитори. б) Намаляване на свързания с генерирането на АП пермеабилитет за натриеви йони: валпроати, карбоксамиди, ламотрижин, хидантоини, топирамат. в) Намаляване на свързания с генерирането на АП пермеабилитет за калциеви йони: валпроати, сукцинимиди, леветирацетам, прегабалин. г) Инхибиране глутаматната екзоцитоза: ламотрижин.

Най-общите принципи за провеждане на рационална антиепилептична терапия включват: ❶ Всички възможни причинни фактори трябва да бъдат изследвани и отстранени, напр. мозъчна неоплазма. Антиконвулсивната терапия трябва да започне с едно лекарство, защото 70% от пациентите могат да бъдат успешно лекувани с монотерапия. ❷ Изборът на антиконвулсант трябва да се съобрази с възрастта и пола на пациента, с типа гърчове и тяхната честота. ❸ Ако с монотерапия не се получи контрол на заболяването, лекарството трябва да бъде спряно чрез постепенно намаляване на ДД и заменено с втори препарат, с който обикновено се постига терапевтичен ефект при 10% от случаите. ❹ Няма достатъчно доказателства за предимствата от използването на 2 или 3 препарата, но със сигурност при комбинираната антиепилептична терапия нараства възможността за НЛР. В такива случаи е важно да се мониторира плазмените концентрации, особено на карбамазепин и фенитоин. ❺ Ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва внезапно, а чрез постепенно намаляване на ДД в продължение на няколко седмици. Всеки антиепилептичен препарат обаче може да бъде спряно изведнъж при данни за токсичност или реакции на свръхчувствителност. В този случай веднага се включва друго лекарство. ❻ В някои случаи гърчове се равиват в определен период от време, напр. в дните на менструационния цикъл. Това изисква известно увеличаване на ДД през този период от време. ❼ Пациентът трябва да бъде информиран за характера, продължителността на терапията и за необходимостта от съпричастност (compliance). От него се изисква строго спазване на предписаното лечение и стил на живот (избягване консумацията на алкохол, на злоупотребата с кофеин-съдържащи напитки и десерти, на безсънието и емоционалния стрес). ❽ След период не по-кратък от 2–3 г. без никакви гърчове антиепилептичната терапия може да бъде прекратена чрез постепенно намаляване на ДД в продължение на ≥ 6 мес. В около 20% от случаите е възможно пристъпите да се възобновят по време на този 6-месечен период. Още в 20% от случаите гърчове се появяват в следващите 5 г. след прекратяване на терапията. И в двата случая е необходимо да се възстанови напълно антиконвулсивната терапия и ако в следващите 2–3 г. няма пристъпи, може да се пристъпи към постепенно намаляване на ДД до пълно спиране на лечението в продължение на ≥ 6 мес.

Основните показания за приложение на АЕЛ включват освен различни клинични форми на епилепсия (табл. N6 и N7) още невралгии (фенитоин, габапентин, натриев валпроат, топирамат), биполарно разстройство (карбамазепин, окскарбазепин, валпроева киселина, ламотрижин), мигрена (топирамат, карбамазепин и др.).

Таблица N6. Показания за приложение на основните антиепилептични препарати

Препарати	Grand mal	Status epilepticus	Petit mal (absence seizure)	Парциален (огнищен) гърч
Carbamazepine (p.o.)	++		противопоказан	+++
Clonazepam (p.o./i.v.)	+	+	++	
Diazepam (p.o./i.v.)		+		
Ethosuximide (p.o.)			+++	+
Lamotrigine (p.o.)	+++		+++	++
Lorazepam* (i.v.)		+		
Midazolam (i.v.)		++		
Oxcarbazepine (p.o.)	++			+++
Phenobarbital (p.o./i.v.)	+	+++	противопоказан	
Phenytoin (p.o./i.v.)	+	+++	противопоказан	++
Topiramate (p.o.)	+			++
Valproic acid (p.o.)	+++		+++	++

Таблица N7. Лечение на status epilepticus при възрастни пациенти

Ранен (начален) статус	Lorazepam* или Clonazepam, или Diazepam (10–20 mg i.v./4 min)
Проявен статус	Phenobarbital (10–20 mg/kg бавно i.v.) или Phenytoin i.v.
Резистентен статус	Thiopental или Propofol, или Midazolam с интензивни грижи в пълен обем

Бременността може да влоши протичането на епилепсията при около 1/3 от пациентките, да подобри нейния ход – също в 1/3 и да не го повлияе – в 1/3. Големите припадъци са вредни за развитието на фетуса, защото могат да

предизвикат аноксия и метаболитни заболявания. Малките припадъци вероятно не повлияват развитието на плода. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да приемат ежедневно фолиева киселина, тъй като някои АЕЛ (фенитоин, барбитурати, карбамазепин) индуцират нейния метаболизъм и могат да предизвикат фолиев дефицит, който е рисков фактор за дефекти на невроналната тръба. Чернодробните ензими, индуцирани от повечето АЕЛ, понижават плазмените концентрации на витамин К у майката и увеличават постпарталните кръвотечения. Затова пациентките трябва да приемат витамин К р.о. през последните 2 седмици на бременността. Тоталната плазмена концентрация на лекарствата по време на бременност се понижава, което се дължи на хемодилуция, но СПП се засяга слабо. Бременните трябва да бъдат внимателно наблюдавани и ако гърчовете зачестят, дозировките на препаратите трябва да се увеличат. По време на бременност чернодробният метаболизъм показва тенденция към повишаване, но след раждане бързо се възстановява. При децата, чийто майки са приемали АЕЛ по време на бременност, честотата на тератогенни увреждания наръства 2 до 3 пъти. *Антиковулсивната ембриопатия* се характеризира с големи малформации (често сърдечни), микроенцефалия, забавен растеж, хипоплазия на лицето и пръстите. При монотерапия с фенитоин или фенobarбитал честотата на малформациите е висока. *Карбамазепин се препоръчва* като АЕЛ лекарства, предизвикващо сравнително по-рядко тератогенни ефекти.

☞ **Кърмене.** АЕЛ се екскретират с майчиното мляко. Млечната екскреция на фенobarбитал, примидон* и етосуксимид е значителна. Сравнително по-слаба е тази на фенитоин и валпроева киселина. Съществува риск от развитие на седация и вяло бозаене от страна на бебето.

☞ **Хормонални контрацептиви и епилепсия.** Карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенobarбитал, примидин* и топирамат индуцират чернодробните ензими, метаболизиращи стероиди, в резултат на което хормоналната контрацепция може да бъде дискредитирана. Ламотрижин и натриев валпроат не са ензимни индуктори и не повлияват хормоналната контрацепция.

N03A Антиепилептични препарати

N03AA Барбитурати

PHENOBARBITAL – INN (АТС код: N03AA02)

● **Phenobarbital Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 200 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.).

▼ Фенобарбитал е слаба киселина с pK_a 7,2. Има орална бионаличност >90%, СПП 51±3%, $t_{1/2}$ 96 h, уринна екскреция в непроменен вид 24±5% и ТПК от 10 до 25 mcg/ml. ▲ Фенобарбитал има седативно (в ниски дози), сънотворно и противогърчово действие. Засилва хиперполяризиращото действие на GABA върху съответните рецептори и повишава тяхната чувствителност. Удължава фазата на бавния сън, на което се дължат неприятните прояви след събуждане. В терапевтични дози предизвиква десинхронизация на коровата биоелектрична активност. Освен с облекчаване на ГАМК-ергичната медиация противогърчовият ефект на фенобарбитала е свързан и с понижаване възбудимостта на невроналната мембрана (мембраностабилизиращо действие), което води до потискане разпространението на възбудната вълна от епилептогенното огнище към съседните зони на мозъка.

Рискова категория за бременност: D.

Показания: Парциални пристъпи, генерализирани тонични, клонични и тонично-клонични гърчове; епилептичен статус.

Приложение: (1) На *възрастни* като антиконвулсант фенобарбитал се въвежда бавно венозно в доза от 100 до 200 mg. При необходимост след 6 h може да се повтори. При епилептичен статус се въвежда бавно венозно в доза 10 до 20 mg/kg. При необходимост същата ЕД може да се повтори. МДД е 600 mg. **(2)** Като антиконвулсант на *деца* се въвежда бавно венозно за около 10–15 min в доза от 10 до 20 mg/kg т.м. ПД при деца варира от 1 до 6 mg/kg/24 h. При епилептичен статус се въвежда бавно венозно в доза от 15 до 20 mg/kg. ПД е от 1 до 3 mg/kg/8 h мускулно или орално. Фенобарбитал се използва още при *церебрално и ацетонемично повръщане у деца и хипербилирубинемия у новородени* (поради индуциращото му влияние върху монооксигеназите в хепатоцитите).

Взаимодействия: Като мощен *ензимен индуктор* повлиява ефектите на много лекарства (кумаринови антикоагуланти, морфиномиметиците, ТЦА, витамин D, фенотиазинови невролептици, рифамицини, тетрациклини). Фенобарбитал действа потискащо върху възходящата активизираща система на ретикуларната формация и потенцира ефектите на общите анестетици, морфиномиметиците, невролептиците, анксиолитиците, алкохола.

Нежелани реакции: Сънливост, световъртеж, главоболие и др. Тези НЛР зачестяват, ако ДД при възрастни превиши 450 mg. Във високи дози препаратът може да позитивира лъжливо реакцията на Васерман и реакцията за установяване на антитела срещу ядрени фактори. Подобно на лечението с други барбитурати, обикновено след двуседмичен курс с фенобарбитал се развива *привикване*. При терапия, продължаваща с месеци, понякога се развива *психическа и физическа зависимост, рахит* (при деца), *остеомалация* (при възрастни), *мегалобластна анемия*. Описан е барбитуров абстинентен синдром у новородени, чиито майки са лекувани с барбитурати по време на бременността. Във връзка с дългия си плазмен полуживот фенобарбиталът *кумулира* особено при нарушение на чернодробната и бъбречната функция. При плазмени концентрации над 30 mcg/ml се развива остро отравяне. При концентрации над 65 mcg/ml пациентът е в кома, но със запазени безусловни рефлексии. Концентрации на фенобарбитал над 100 mcg/ml съответстват на паралитични стадии на наркоза (кома без рефлексна дейност). Алкализизирането на урината и предизвикването на форсирана диуреза с манитол или фуросемид улесняват и усилят неговата екскреция. Приложен през първите три гестационни месеца, фенобарбитал може да прояви *дисморфогенен ефект*. Използването му около вероятния термин на раждането или по време на самото раждане нерядко е причина за раждане на деца в депресивно състояние, апнея

или хеморагична диатеза. **Противопоказания:** Тежки заболявания на черния дроб и/или бъбреците, консумация на алкохол, бременност, лактация, кормуване по време на действието на препарата.

N03AB Хидантоини

PHENYTOIN – INN (АТС код: N03AB02)

● **Epilan D®** (G.L. Pharma GmbH) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml (оп. по 1 и 5 бр.); таблетки 100 mg (оп. 100 бр.).
▼ Има pK_a 8.7, орална бионаличност $90 \pm 3\%$, $t_{1/2}$ от 6 до 24 h (дозозависим) и СПП $89 \pm 23\%$. Метаболизира се в черния дроб до неактивни метаболити. *Метаболизмът му е генетично детерминиран.* Около 5% от приложената доза се екскретира непроменена с урината. ТПК на фенитоин е 10 до 20 mcg/ml и корелира с тази в слюнката. ▲ Фенитоин забавя скоростта на възстановяване на потенциал-зависимите натриеви канали. *Невроните обедняват на Na^+ и възбудимостта им отслабва.* На това се дължи неговият *антиепилептичен ефект.* За разлика от фенобарбитала няма седативен ефект. *Антиаритмичната активност на фенитоин има същия механизъм, но на ниво миокард.* В резултат АП и интервалът QT се скъсват. В терапевтични дози препаратът понижава автоматизма на снопа на Хис и влакната на Пуркине. Фенитоин премахва AV блок при дигиталисова интоксикация, но приложен във високи дози, той може да предизвика AV блок.

Показания: Генерализирани тонично-клонични гърчове (grand mal) и огнищни (Джаксънови) гърчове, психомоторни пристъпи (при огнище в темпоралния дял), status epilepticus и серийни гърчове, дигиталисова интоксикация. Фенитоин не е ефективен при фебрилни гърчове.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: (1) При grand mal и психомоторни пристъпи се прилага в ДД 300–400 mg, разпределена в 2–3 приема. МЕД фенитоин за възрастни е 300 mg p.o., МДД – 800 mg. ТПК на фенитоин е 10 до 20 mcg/ml и корелира с тази в слюнката. На деца над 2 г. фенитоин се назначава по 5–7 mg/kg/24 h орално, приети еднократно или в два приема. **(2)** Разтворът на фенитоин е in vitro несъвместим с други лекарства и инфузионни разтвори, защото кристализира. При status epilepticus и серийни гърчове на възрастни и деца над 12 г. фенитоин се въвежда венозно в начална доза 15 до 20 mg/kg т.м. Скоростта на i.v. инжектиране не трябва да превишава 50 mg phenytoin/min. Ако състоянието се овладее от тази начална доза, ПД трябва да е 6 mg/kg/24 h i.v. Ако епилептичният статус обаче персистира, след 10 до 30 min. може да се въведе i.v. последващи ЕД от 5 mg/kg до достигане на сумарна доза от 30 mg/kg. При деца от 2 до 12 г. фенитоин се въвежда венозно в доза от 15 до 20 mg/kg бавно в продължение на 30 min при скорост 25 mg/min. **(4)** За предотвратяване на гърчове в деня на неврохирургична интервенция и докато не е възможно орално лечение на възрастни и деца над 12 г. фенитоин се инжектира венозно в ДД от 3,5 до 7,5 mg/kg при максимална скорост 25 mg/min. При деца от 2 до 12 г. ДД фенитоин е 5 до 6 mg/kg т.м. **(5)** При дигиталисова интоксикация, предизвикала SV и камерна аритмия, през първия ден се прилагат 800 mg фенитоин орално, през втория и третия ден – от 500 до 600 mg, след което се преминава на ПД от 300 до 500 mg/24 h.

Взаимодействия: Обикновено след двуседмична комбинирана терапия фенитоин може да измести от плазмените протеини ацетилсалициловата киселина, метотрексата, кумаринови антикоагуланти, тироксина, белтъчно свързания йод. Взаимодействието му с кумариновите антикоагуланти има сложен механизъм. От една страна, той измества тези лекарства от плазмените протеини и засилва противосъсирващия им ефект. При комбинирана терапия с продължителност над две седмици обаче поради ускоряване биотрансформацията на кумарините от фенитоина описаното нежелано взаимодействие не се наблюдава. От друга страна, кумарините могат да потиснат биотрансформацията на фенитоин, инхибирайки неговото хидроксилване, и да станат причина за развитие на НЛР. Фенитоин е *ензимен индуктор* по отношение на СГ, хормоналните контрацептиви, стероидните хормони, доксициклина. *Ускорена биотрансформация на фенитоин предизвикват:* фенобарбитал, карбамазепин, фолиева киселина, алкохол. *Неговият метаболизъм потискат:* бензодиазепини, фенотиазини, хлорамфеникол, изониазид, метронидазол, миконазол, метилфенидат, амиодарон, дилтиазем, циметидин*, флуоксетин, дисулфирам.

Нежелани реакции: Поради *ускорен метаболизъм на витамин D* при фенитоинова терапия може да се развие рахит у деца и остеоопороса у възрастни. В големи дози фенитоин предизвиква *хипергликемия* (тъй като потиска освобождаването на инсулин от бета-клетките на панкреаса) и може да направи неефективни СУП, предизвиквайки *диабетична кома*. В такива случаи ДД фенитоин се намалява. При *продължителна терапия* фенитоин може да предизвика *кожно-лигавични промени* (хипертрофичен хеморагичен гингивит, особено у деца, кожни обриви, lupus erythematosus), *мегалобластна анемия* (поради инхибиране чревната резорбция на фолиева киселина), левкопения, агранулоцитоза, аденопатия, злокачествени лимфоми, коремни болки. При плазмена концентрация над 30 mcg/ml се наблюдава нистагъм, при 40 mcg/ml – атаксия и световъртеж, над 40 mcg/ml – психически нарушения. Фенитоин проявява *тератогенен ефект* – фисури на твърдото небце, заешка уста, сърдечни пороци, полиморфни аномалии в развитието. **Противопоказания:** ЧН, хипотензия, сърдечна декомпенсация, брадикардия, повишена чувствителност към фенитоин, комедикация със залцитабин или хлорамфеникол, деца до 2 г.

N03AD Сукцинимиди

ETHOSUXIMIDE – INN (АТС код: N03AD01)

● **Petinimid®** (G.L. Pharma GmbH) – капсули 250 mg (оп. 100 бр.). ● **Retinimid®** (G.L. Pharma GmbH) – капсули 250 mg (оп. 100 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 45 ± 8 h, ТПК от 40 до 100 mcg/ml и уринна екскреция в непроменен вид $25 \pm 15\%$. Не се свързва с плазмените протеини. ▲ Антиепилептичната активност на етосуксимид вероятно се дължи на *потискане на калциевия инфлукс и ГАМК-трансаминазата в ЦНС.*

Показания: *Petit mal*. Няма ефект при *grand mal*, но и не го провокира. При смесена форма на епилепсия се комбинира с барбитурати или хидантоини.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Лечението започва с 250 mg 1 до 2 пъти на ден. При необходимост ДД при *възрастни* може да достигне 2 г р.о. При *petit mal* началната ДД за деца под 6 г. е 125 mg/12 h орално; над 6 г. – 250 mg/12 h. При необходимост дозата може да се повишава със 125 mg/5 дни. При деца ДД етосуксимид варира от 20 до 60 mg/kg орално, разделена на два приема.

Нежелани реакции: Анорексия, повръщане, атаксия, главоболие, сънливост, световъртеж, потискане на левкопоезата, остри психози. **Противопоказания:** Бъбречна и ЧН, болести на кръвта.

N03AE Бензодиазепини

CLONAZEPAM – INN (АТС код: N03AE01)

● **Clonareks®** (Rex Pharmaceuticals Ltd) – таблетки по 0.5 и 2 mg (оп. 30 бр.); перорален разтвор 0,25% 10 ml в тъмни стъклени бутилки (оп. 1 бр. с апликатор капкомер). В 10 к се съдържа 1 mg клоназепам. ● **Rivotril®** (Рош България ЕООД) (не е в наличност) – таблетки по 0.5 mg (оп. 50 бр.) и 2 mg (оп. 30 бр.). ▼ Клоназепам има орална бионаличност 70–98%, $t_{1/2}$ 23±5 h и СПП 86±0,5%. ТПК се достигат след 5–10 дни и варират в широки граници – от 5 до 70 ng/ml. ▲ Клоназепам е бензодиазепинов анксиолитик с изразено антиепилептично действие, дължащо се на облекчаване на ГАМК-ергичната медиация.

Показания: Всички клинични форми на епилепсия у деца и възрастни – *grand mal*, *status epilepticus*, *petit mal*, огнищни (частични) гърчове и др.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Общата ДД трябва да се раздели на 3 или 4 ЕД, които да се приемат през равни интервали от време. Ако еднократните дози (ЕД) не са разделени поравно, най-голямата от тях трябва да се приема вечер преди лягане. В повечето случаи ПД се достига постепенно след 3 или 4 седмици. (1) Началната ДД клоназепам за *възрастни* не трябва да надхвърля 1 mg орално. През първите 4 дни ДД може да се назначава в 1 прием вечер преди лягане. За продължителна терапия клоназепам се назначава в постепенно нарастващи дози, като в продължение на 2 до 4 седмици при *възрастни* се достига ДД от 4 до 8 mg, разделена в 3 до 4 приема. Началната ДД при ПНВ не трябва да надхвърля 0.5 mg. Поддържащата доза (ПД) се достига постепенно в продължение на 3 до 4 седмици. (2) При ПНВ се препоръчва терапията да стартира с ДД не по-висока от 0,5 mg. (3) Началната ДД при *новородени и деца до 10 г.* или деца с т.м. до 30 kg варира от 0,01 до 0,03 mg/kg. Тя се разделя на 2 или 4 орални ЕД. ДД може да се повишава при необходимост максимално с 0,25 до 0,5 mg всеки трети ден, до достигане на ДД от 0,1 до 0,2 mg/kg, разделена в 2 или 3 орални приема. ПД за деца от 12 мес. е 0,5–1 mg (респ. 5–10 к); деца от 1 до 5 г. – 1,5–3 mg (респ. 15–30 к); от 6 до 12 г. – 3–6 mg (респ. 30–60 к); деца > 12 г. и *възрастни* – 4–8 mg (респ. 40–80 к).

Нежелани реакции (с честота 50%) – седация, мускулна слабост, сънливост. В много случаи седацията отзвучава в хода на лечението. По-сериозни НЛР са мускулна некоординираност, атаксия, дисфория, увеличаване на слюнчената и бронхиалната секреция (особено у кърмачета и малки деца), психическа възбуда и агресивност, намаляване на вниманието и условнорефлекторната дейност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бензодиазепини, остра белодробна недостатъчност, тежка хронична дихателна недостатъчност, *sleep apnea syndrome*, *myasthenia gravis*, тежка ЧН, консумация на алкохол.

DIAZEPAM – INN (вж. гл. N05BA)

LORAZEPAM – INN (вж. гл. N05BA)

N03AF Карбоксамиди

CARBAMAZEPINE – INN (АТС код: N03AF01)

● **Carbamazepin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Neurotop®** (Gerot Pharmazeutika GmbH) – таблетки 200 mg (оп. 50 бр.). ● **Neurotop Retard®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки по 300 и 600 mg с удължено освобождаване и с делителна бразда (оп. по 50 бр.). ● **Tegretol®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки 200 mg (оп. 50 бр.). ▼ Има над 70% бионаличност след орално приложение, $t_{1/2}$ 15±5 h и СПП 75–90%. Депо-формите на карбамазепина осигуряват стабилни плазмени концентрации, които се движат в границите на терапевтичните. Това позволява да се предотвратят редица НЛР, характерни за обикновените лекарствени форми, като замаяност, сънливост, диплопия, наблюдавани при пикови концентрации карбамазепин. В ТПК (4 до 8 mcg/ml), които корелират със слюнчените, препаратът се свързва в 75% с плазмените протеини. ▲ **Антиепилептичната активност** на карбамазепин се дължи на забавяне скоростта на възстановяване на потенциал-зависимите натриеви канали. Освен това той намалява тока на калциевите йони през L-тип ПЗКК. Потиска ядрата на п. *trigemínus* и има **специфичен аналгетичен ефект**.

Показания: *Grand mal* и епилептична характеропатия; тригеминусова невралгия, глосо-фарингеална невралгия и табесна болка. При постхерпетична невралгия габапентин и прегабалин са по-ефективни в сравнение с карбамазепин.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Лечението при възрастни започва със 100 до 200 mg/12 h. При необходимост ДД се повишава до 1,2 g, като се разделя на 3–4 орални приема. МДД карбамазепин според FDA е 2,4 g. С *ретардните форми* на карбамазепин се поддържат ТПК през цялото денонощие, затова те се приемат един, максимум два пъти на ден. (2) При деца под 4 г. лечението с карбамазепин започва с ДД 5 mg/kg, която се повишава всеки втори ден с 5 mg/kg до постигане на оптимален отговор. При деца над 4 г. терапията стартира с ДД 100 mg, последвано от ежеседмично увеличение със 100 mg до постигане на оптимален ефект. ПД карбамазепин при деца варира от 10 до 20 mg/kg/24 h p.o.

Взаимодействия: Поради *индуциращите си свойства върху лекарства-метаболизиращите ензими карбамазепин може да дискредитира ановулаторния ефект на хормоналните контрацептиви.*

Нежелани реакции: При плазмени (слюнчени) концентрации карбамазепин над 8,5 mcg/ml при 50% от болните се наблюдават седация, нистагъм, световъртеж, диплопия, неразчленен говор. Препаратът може да предизвика хипонатриемия и водна интоксикация, свързани с неговия антидиуретичен ефект, а също hypospadias у фетуси от мъжки пол. **Противопоказания:** АВ блок, анамnestични данни за костномозъчно увреждане, порфирия.

OXCARBAZEPINE – INN (АТС код: N03AF02)

● **Oxcarbazepin Sandoz®** (Sandoz d.o.o.) – филмирани таблетки по 150, 300 и 600 mg (оп. по 15, 20, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Tevaliptin®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 300 и 600 mg (оп. по 50 бр.). ● **Trileptal®** (Novartis Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 150, 300 и 600 mg. (оп. по 30, 50 и 100 бр.); орална суспензия 6% 250 ml в стъклена бутилка с полипропиленова дозираща спринцовка (оп. 1 бр.). ▼ В организма се превръща във фармакологично активен метаболит с $t_{1/2}$ 9 h. ▲ Антиепилептичната активност на окскарбазепин е свързана с блокиране на потенциал-зависимите натриеви канали в невроните на мозъка.

Показания: Първични генерализирани тонично-клонични гърчове и парциални гърчове.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД за възрастни е 300 mg. Контрол над гърчовете се постига с орална ДД от 600 до 1200 mg. При КК <30 ml/min се използват два пъти по-ниски дози.

Взаимодействия. Окскарбазепин има *слаб индуциращ ефект върху лекарства-метаболизиращите ензими, но е възможно да дискредитира ановулаторния ефект на хормоналните контрацептиви.* Поради структурно сходство с ТЦА, той не трябва да се комбинира с MAOI.

Нежелани реакции: Умора, главоболие, диария, парестезии, уртикария; рядко – тромбоцитопения и панцитопения.

N03AG Производни на мастни киселини

TIAGABINE – INN (АТС код: N03AG06)

● **Gabitril®** (Torrex Chiesi Pharma GmbH) – филм-таблетки по 5, 10 и 15 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ▼ Има орална бионаличност 89%, СПП 96% и $t_{1/2}$ 6,7 h. ▲ Тиагабин притежава антиконвулсивно действие, свързано с инхибиране на невроналното (пресинаптично) усвояване на ГАМК, която е физиологичният потискащ медиатор в ЦНС.

Показания: Допълнителна терапия на парциални пристъпи със или без вторично генерализиране при пациенти >12 г., нелекувани успешно с други АЕЛ.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Лечението обикновено започва с 5 mg дневно в 1 прием по време на хранене. През 1 седмица ДД се увеличава с 5 mg до получаване на терапевтичен ефект. При комедикация с лекарства неензимни индуктори МДД тиагабин е 30 mg, а при комедикация с лекарства ензимни индуктори е 70 mg. ДД се разделя на 2–4 приема.

Взаимодействия. Лекарствата ензимни индуктори (карбамазепин, примидон*, фенобарбитал, фенитоин) засилват метаболизма и отслабват ефекта на тиагабин.

Нежелани реакции (те са дозозависими): Замаяност, главоболие, сънливост, депресия, паметови смущения, атаксия, емоционална лабилност, мускулна слабост, тремор, при *предозиране* – припадъци. Метанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ показва рядко срещан повишен риск за развитие на суицидни намерения и поведение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или неговите компоненти (токоферол, макоггол 600, лактоза, талк и др.).

VALPROIC ACID – INN (АТС код: N03AG01)

● **Convullex®** (G.L. Pharma GmbH) – меки стомашно-устойчиви капсули, съдържащи валпроева киселина по 300 mg (оп. 100 бр.) и 500 mg (оп. по 40 и 100 бр.); сироп 50 mg/ml в стъклена бутилка по 100 ml (оп. 1 бр.); инжекционен/инфузионен разтвор, съдържащ натриев валпроат 500 mg/5 ml в ампули. ● **Convullex Chrono®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване от 300 mg (оп. по 50 и 100 бр.) и 500 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.).

● **Convulsofin®** (AWD Pharma GmbH & Co) – таблетки, съдържащи калциев валпроат дихидрат 333 mg (оп. 100 бр.).

● **Depakine®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – прах 400 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон и разтворител (вода за инжекции) 4 ml в ампули (оп. по 4 бр.); сироп с концентрация 57.64 mg/ml във флакони по 150 ml (оп. 1 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 500 mg (оп. 40 бр.). ● **Depakine Chrono® 300** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 300 mg (оп. по 50 и 100 бр.). В 1 таблетка има Sodium valproate 198.8 mg и Valproic acid 87 mg. ● **Depakine Chrono® 500** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване таблетки 500 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ *Валпроевата киселина* е с pK_a 4,7. Тя се резорбира бързо и почти 100% след орално приложение. Има СПП 90%, $t_{1/2}$ 7 до 10 h и ТПК от 50 до 100 mcg/ml. Прониква в ликвора и майчиното мляко. Екскретира се с урината под форма на нетоксични метаболити. ▲ *Инхибира ГАМК-трансаминазата и повишава нивото на ГАМК в мозъка.*

Показания: Petit mal, grand mal, огнишна епилепсия, поведенчески смущения, свързани с епилепсия; тензионно главоболие; хипертермични гърчове у кърмачета и малки деца; клонични гърчове на лицевите мускули в детската възраст.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За възрастни и деца с т.м. над 25 kg началната *орална* доза валпроева киселина е от 10 до 15 mg/kg/24 h. При необходимост ДД може през интервали от 3–4 дни постепенно да се повиши до 200 mg. МДД валпроева киселина орално е 2,5 g. ДД се разделя на 2 или 3 ЕД след хранене. Капсулите Convulex от 500 mg се приемат вечер и осигуряват ТПК през цялото денонощие. При деца с т.м. под 25 kg и при новородени валпроевата киселина се предписва орално в ДД от 20 до 30 mg/kg, разделена в 2 или 3 приема. *Венозно* (струйно или инфузионно) на възрастни валпроевата киселина се въвежда в ДД от 400 до 800 mg или по 25 mg/kg. Парентерално препарат може да се прилага в продължение на 24 до 48 h.

Взаимодействия. Натриевият валпроат е *ензимен инхибитор* и потиска разграждането на фенитоина, карбамазепин и фенобарбитал. Той потенцира действието на барбитурати, невролептици, антидепресанти.

Нежелани реакции: Повръщане, стомашни колики, слабо изразена тромбоцитопения с удължаване времето на кръвосъсирване, тремор, парестезии, атаксия, световъртеж, алоpecia, увеличаване на т.м. В литературата са описани няколко клинични случаи на хипотермия, свързана с приложение на натриев валпроат. Експериментални изследвания показват, че натриевият валпроат предизвиква доза-зависимо понижаване на т.т. при плъхове (Nikolov, Yakimova, 2008).

Противопоказания: Хепатит, бременност, лактация. Преди и по време на лечение с натриев валпроат, респ. валпроева киселина периодически се контролира функцията на черния дроб.

VIGABATRIN* – INN (АТС код: N03AG04)

● **Sabril*** (Hoechst Marion Roussel) – филм-таблетки 500 mg (оп. 100 бр.). ▼ При р.о. приложение Sabril има T_{max} 1–2 h и $t_{1/2}$ 6–8 h. Не се свързва с плазмените протеини. Около 70% от ДД се елиминира непроменена с урината в първите 24 h. ▲ Вигабатрин е *необратим инхибитор на ГАМК-трансаминазата* и увеличава нивата на ГАМК в ЦНС. След прекратяване на лечението с препарата активността на ГАМК-трансаминазата се нормализира след 4–6 дни в резултат на синтезиране на нови ензимни молекули.

Показания: Допълнение към терапията на пациенти с епилепсия, протичаща особено с рефрактерни парциални и по-малко – с генерализирани гърчове. Използва се ограничено като добавъчна терапия при генерализирани гърчове.

Приложение: Началната орална ДД вигабатрин е 2 g, разделена в 1–2 приема. При необходимост ДД се повишава с 0,5–1 g. МДД е 4 g. При ПНВ или при болни с намалена БФ се използват по-ниски ДД вигабатрин.

Нежелани реакции: В редки случаи – психози, сънливост, главоболие, атаксия, гадене, увеличаване на т.м. Вигабатрин понижава до 20% плазмената концентрация на фенитоин. **Противопоказания:** Психоза, поведенчески разстройства; свръхчувствителност към продукта или неговите компоненти.

N03AX Други антиепилептични лекарства

BRIVARACETAM – INN (АТС код: N03AX23)

● **Brivact®** (USB Pharma SA) – филмирани таблетки по 10, 25, 50, 75 и 100 mg (оп. по 14, 56 и 100 бр.); перорален разтвор 1% 300 ml в бутилка (оп. 1 бр.); инжекционен/инфузионен разтвор 1% 5 ml в ампули (оп. 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Бриварacetам се свързва със синаптичния везикулен протеин 2A (SV2A) и го инактивира. Предполага се, че именно този протеин модулира невротрансмитерната екзоцитоза в невроните и ендокринните клетки.

Показания: Допълваща терапия при парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни и деца над 16 г. с епилепсия.

Приложение: Препоръчва се терапията да стартира с ДД от 50 или 100 mg, разделена в две еднакви ЕД, приети съответно сутрин и вечер, със или без храна. Според клиничния отговор ДД бриварacetам може да варира от 50 до 200 mg. МДД бриварacetам при УЧФ е 150 mg.

Нежелани реакции: Неутропения (в 0,5% от случаите), грипоподобни симптоми, кашлица, КГДП, безапетитие, тревожност, депресия, безсъние, безпокойство, раздразнителност, суицидни намерения, психотично разстройство, агресия, гадене, повръщане, запек, отпадналост, замаяност/сънливост, конвулсии, световъртеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, пациенти на диализа.

GABAPENTIN – INN (АТС код: N03AX12)

● **Gabagamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – капсули по 100, 300 и 400 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.); филм-таблетки по 400, 600 и 800 mg (оп. по 20, 50, 100 и 200 бр.). ● **Gabana®** (M.R. Pharma GmbH) – капсули по 300 и 400 mg (оп. по 20, 50, 60, 84, 90 и 100 бр.). ● **Gabaneural®** (Фармасуис ЕООД) – капсули по 100, 300 и 400 mg (оп. по 10, 50 и 100 бр.). ● **Gabastad®** (Stada Arzneimittel AG) – капсули по 100, 300 и 400 mg (оп. по 100 бр.). ● **Gordius®** (Gedeon Richter PLC) – капсули 300 mg (оп. по 10, 50 и 100 бр.). ● **Grimodin®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 100, 300 и 400 mg (оп. по 50, 60 и 100 бр.). ● **Neurontin®** (Ramsgeite Road) – капсули 100 mg (оп. по 20 и 100 бр.); капсули по 300 и 400 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ▼ Габапентин има орална резорбция 50% до 60%, V_d 0,7 l/kg, СПП 0%, $t_{1/2}$ 5–6 h и бъбречна екскреция в непроменен вид от 56% до 80%. ▲ Габапентин има близка на GABA структура, но не се свързва с ГАМК-рецепторите. Антиепилептичният му ефект е с неизяснен механизъм.

Показания: (1) Възрастни и деца над 12 г. – като монотерапия или допълваща терапия на парциални прости или комплексни припадъци със или без вторична генерализация (вкл. пациенти с новодиагностицирани припадъци). (2) Деца от 3 до 12 г. – като допълнителна терапия на парциални припадъци и на парциални припадъци със или без тяхната вторична генерализация. (3) Невропатична болка при ЗД и постхерпетична невралгия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Като моно- или допълваща терапия на *парциални прости или комплексни припадъци със или без вторична генерализация* на възрастни и деца над 12 г. се назначава *орално*. Първият ден габапентин се прилага в ДД 300 mg в 1 прием, вечер (за да се намали седативния ефект); II ден – 2 пъти по 300 mg; от III ден – 3 пъти по 300 mg. При необходимост ДД може да се повиши до 1800 mg, разделена в 3 еднакви ЕД, приемани при 8-часови интервали. МДД за възрастни е 2,4 g. ДД за деца от 6 до 12 г. е от 25 до 35 mg/kg, а от 3 до 5 г. – 40 mg/kg, разделена на три приема. (2) За лечение на *невропатична болка при ЗД и постхерпетична невралгия* на възрастни габапентин се прилага в следните ДД: ден 1 – 300 mg, ден 2 – 600 mg, ден 3 – 900 mg и при необходимост от ден 4–1200 mg. МДД е 3,6 g.

Взаимодействия: Габапентин не повлиява плазмените нива на други антиепилептични лекарства. Антиацидите понижават бионаличността на габапентин с около 20%.

Нежелани реакции: С честотата над 10% от случаите – сънливост, замаяност, атаксия, отпадналост; от 1 до 10% – периферен оток; нервност, възбуда, депресия, нарушена координация, сърбеж; диспепсия, ксеростомия, гадене, запек, стимулиране на апетита (увеличаване на т.м.); импотенция; левкопения; спиналгия, миалгия, дизартрия, тремор; диплопия, неясно виждане, нистагъм; ринит, бронхоспазъм; хълцане. Подобно на други АЕЛ при терапия с габапентин също не се изключва възможността от *повишен суициден риск*. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към габапентин, соя, фастъци или някое от помощните вещества; остър панкреатит.

LACOSAMIDE – INN (ATC код: N03AX18)

●Vimpat® (UCB Pharma SA) – филм-таблетки по 50 mg (оп. 14 бр.), 100 mg (оп. 56 бр.), 150 mg (оп. 56 бр.) и 200 mg (оп. 56 бр.). ▲ Лакозамид инактивира потенциал зависимите натриеви канали в ЦНС.

Показания: Парциални гърчове и невропатична болка.

Приложение: ДД за възрастни е от 400 до 600 mg орално.

Нежелани реакции: Замаяност, атаксия, повръщане, диплопия, замъглено зрение, гадене, световъртеж.

LAMOTRIGINE – INN (ATC код: N03AX09)

●Epimil® (IVAX Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30, 56 и 100 бр.). ●Epitrigine® („Активис“ ЕАД) – диспергиращи се (разтворими) таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.); диспергиращи се таблетки по 2 и 5 mg за малки деца (оп. по 10 и 30 бр.). ●Gerolamic® (G. L. Pharma GmbH) – диспергиращи се таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 30 бр.). ●Lamal® (Алкалоид ЕООД) – таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 30 бр.). ●Lamictal® (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA) – диспергиращи/дъвчащи се таблетки 5 mg (оп. 30 бр.); таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ●Lamotren® („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●Lamotrix® (Medochemie Ltd.) – таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●Latrigil® (Stada Arzneimittel AG) – диспергиращи се таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 25–30 h и СПП около 55%. ▲ Блокира потенциал-зависимите натриеви канали, затруднява невроналната деполяризация и *намалява освобождаването на глутамат* (възбуждащ медиатор в ЦНС).

Показания: Епилептични припадъци, които не се повлияват от други АЕЛ. Те могат да бъдат частични припадъци със или без вторично генерализирани тонично-клонични гърчове и първично генерализирани тонично-клонични гърчове. При деца Lamictal е показан като добавъчна терапия на епилепсията, при парциални и генерализирани гърчове, вкл. тонично-клонични и тези, асоциирани със синдрома на Ленекс-Гасто. За начална монотерапия на новодиагностицирана епилепсия при деца този препарат не се препоръчва. След постигане на контрол над припадъците при добавъчната терапия, съпътстващите АЕЛ, могат постепенно да бъдат спрени и пациентът да премине изцяло на монотерапия с Lamictal.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Като допълнителна терапия при *деца над 12 г. и възрастни*, приемащи валпроат със или без друг АЕЛ, началната орална доза ламотрижин е 25 mg/48 h в продължение на две седмици, последвана от 25 mg/24 h в продължение на още две седмици. След това ДД може, ако е необходимо, да се повишава с 25 до 50 mg през интервал от 1 до 2 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната ПД за постигане на оптимален отговор варира от 100 до 200 mg дневно. Тя се назначава в 1 или 2 приема. При пациенти, приемащи АЕЛ с ензим-индуциращо действие, със или без друг антиепилептичен препарат (с изключение на валпроат), началната ДД ламотрижин е 50 mg (в 1 прием) в продължение на две седмици, последвана от 100 mg (разделена в 2 приема) в продължение на още две седмици. След това дозата трябва да се повишава със 100 mg през интервали от 1 до 2 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната ПД е 200 до 400 mg дневно, разделена в два приема, а МДД е 700 mg. (2) При *деца от 2 до 12 г.* началната ДД ламотрижин при монотерапия е 0,5 mg/kg т.м. (назначена в един прием) в продължение на две седмици, последвана от 1 mg/kg (в един прием) в продължение на две седмици. След това ДД трябва да се повишава с 1 до 2 mg/kg през 1 до 2 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната ПД за постигане на оптимален отговор варира от 2 до 10 mg/kg дневно, назначена в един или два приема.

Взаимодействия: Ензимни индуктори, като фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин могат да ускорят инактивирането на ламотрижин и да намалят антиепилептичния му ефект.

Нежелани реакции: Рядко – макуло-папулозни обриви.

LEVETIRACETAM – INN (АТC код: N03AX14)

● **Alvotiracetam**[®] (Alvogen IP Co S.àr.l) – филм-таблетки по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 30 бр.). ● **Epiletam**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Keppra**[®] (UCB S.A.) (не е в наличност) – филмирани таблетки 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 30 и 60 бр.); перорален разтвор за малки деца с концентрация 100 mg/ml в бутилки по 300 ml (оп. 1 бр.). ● **Levebon**[®] (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 500 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Lepsitam**^{*} (Софарма АД) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 30 бр.). ● **Levetiracetam Cipla**[®] (Cipla Europe NV) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Levetiracetam Hospira**[®] (Hospira UK Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 500 mg/5 ml (оп. по 10 и 25 бр.). ● **Levetiracetam Neuraxpharm**[®] (Neuraxpharm Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.); перорален разтвор 10% в стъклени бутилки по 100, 150, 200 и 300 ml (оп. по 1 бр., съдържащи градуирани перорални спринцовки от 1 ml с деления от 0.05 ml през 0.05 ml; от 3 ml с деления от 0.1 ml през 0.1 ml; от 10 ml с деления от 0.25 ml през 0.25 ml и адаптор за спринцовките. ● **Levetiracetam Sanovel**[®] (Sanovel Holding B.V.) – филм-таблетки по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Levetiracetam Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Levetiracetam** (Фармаконс АД) – перорален разтвор за малки деца с концентрация 100 mg/ml в бутилки по 200 и 300 ml (оп. 1 бр.). ● **Leftiram**[®] (Medico Uno Worldwide Ltd) – филм-таблетки по 250, 500 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Lyvam**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Myakell**[®] (Неола Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Noepix**[®] (Actavis Group ehf.) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Repitend**[®] (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 100 бр.); перорален разтвор 10% 150 ml в бутилки с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 1 ml, подходяща за бебета от 1 до 6 мес. (оп. 1 бр.); перорален разтвор 10% 150 ml в стъклена бутилка с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 3 ml, подходяща за деца от 6 мес. до 4 г. (оп. 1 бр.); перорален разтвор 10% 300 ml в стъклена бутилка с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 12 ml, подходяща за деца над 4 г. (оп. 1 бр.). ● **Trund**^{*} (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 250, 500, 750 и 1000 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.); перорален разтвор 10% 150 ml в стъклена бутилка с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 1 ml (оп. 1 бр.); перорален разтвор 10% 150 в стъклена бутилка с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 3 ml (оп. 1 бр.); перорален разтвор 10% 300 ml в стъклена бутилка с пластмасова спринцовка за перорално дозиране от 10 ml (оп. 1 бр.). ▼ Леветирацетам се резорбира добре след р.о. приложение. Незначителна част (около 10%) се свързва с плазмените протеини. Около ¼ от приложената доза се метаболизира до неактивен метаболит без участие на CYP450, а с урината в непроменен вид се екскретира 66%. ▲ Леветирацетам е *пирролидиново производно*. Предполага се, че неговият *антиепилептичен ефект* се дължи на непълно (частично) *инхибиране на невроналния калциев инфлукс през N-тип калциевите канали*, а също – и на *намаляване освобождаването на Ca²⁺ от интраневроналните депата*. Освен това леветирацетам частично възстановява индуцирания от цинка и бета-карболините понижан приток на инхибиращите невротрансмитери – ГАМК и глицин, към техните рецептори. Този антиконвулсант се свързва с *протеин А2*, намиращ се в синаптичните мехурчета, като стимулира тяхното сливане (фузия) и *засилва невротрансмитерната екзоцитоза на инхибиторни аминокиселини в ЦНС*.

Показания: Допълваща терапия при парциални (огнищни) гърчове със или без тяхната вторична генерализация при възрастни пациенти с епилепсия. С леветирацетам се постига значимо намаляване на пристъпите при резистентни на лечение пациенти.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① *Монотерапия при лечение на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни и деца над 16 г.* Препоръчва се начална доза от 250 mg леветирацетам два пъти на ден, която след 14 дни трябва да се повиши до първоначалната терапевтична доза от 500 mg два пъти на ден. После дозата може да се повишава с по 250 mg два пъти на ден през интервали от две седмици в зависимост от клиничния отговор. МДД е 1500 mg два пъти на ден. ② *Допълващо лечение при възрастни (≥ 18 г.) и деца (12 до 17 г.) с т.м. ≥ 50 kg.* Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти на ден. В зависимост от терапевтичния ефект и поносимост ДД може да се повиши до 1500 mg два пъти на ден. Промяната на ДД се извършва през интервали от 2 до 4 седмици с 500 mg два пъти на ден. ③ *Допълващо лечение при деца на възраст от 6 до 23 мес., деца от 2 до 11 г. и юноши (12 до 17 г.) с т.м. под 50 kg.* Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти на ден. В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да се увеличи до 30 mg/kg два пъти на ден. Промяната в дозата (респ. нейното понижаване или повишаване) не трябва да да превишава повече от 10 mg/kg два пъти на ден на всеки две седмици. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. При деца с т.м. ≥ 50 kg дозировката е същата както при възрастни пациенти. ④ *Допълващо лечение леветирацетам при бебета от 1 до 6 мес. (табл. N8)*

Таблица N8. Дозиране на леветирацетам при бебета от 1 до 6 мес.

Телесна маса (kg)	Начална доза: 7 mg/kg/12 h (10% разтвор)	Максимална доза: 21 mg/kg/12 h (10% разтвор)
4 kg	28 mg (0,3 ml)/12 h	84 mg (0,85 ml)/12 h
5 kg	35 mg (0,35 ml)/12 h	105 mg (1,05 ml)/12 h
7 kg	49 mg (0,5 ml)/12 h	147 mg (1,5 ml)/12 h

Нежелани реакции: Рядко – сънливост, замаяност, обща слабост, мускулна дискоординация с нарушения в походката, възбуда, ажитация, повишена раздразнителност, агресивно поведение, промени в настроението, депресивни

чувства, влошаване на съществуваща депресия, суицидни намерения, инфекции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствения продукт или някое от помощните вещества.

PREGABALIN – INN (АТС код: N03AX16)

●**Brieka**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 21, 56, 84 и 100 бр.).
●**Lingabat**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – капсули по 25, 75 и 150 mg (оп. по 56 бр.). ●**Lyrica**[®] (Pfizer Ltd UK) – капсули 25, 50 и 75 mg (оп. по 14 и 56 бр.); капсули по 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 21 и 84 бр.). ●**Prabegin**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 14, 21, 56 и 84 бр.). ●**Pregabalin**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Pregabalin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd.) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 21, 56 и 60 бр.). ●**Pregabalin Alvogen**[®] (Alvogen IPCo. S.ar.l.) – капсули 75 mg (оп. по 10, 14, 40, 56 и 60 бр.). ●**Pregabalin Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd) – капсули по 75 и 150 mg (оп. по 14, 21, 30, 56 и 60 бр.). ●**Pregabalin Pfizer**[®] (Pfizer Ltd) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 56 и 100 бр.). ●**Pregabalin Sandoz**[®] (Sandoz GmbH) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 21, 56, 70, 84 и 100 бр.). ●**Pregabalin Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 25, 75 и 150 mg (оп. по 14, 21, 50 и 56 бр.). ●**Pregabalin Zentiva**[®] (Zentiva, k.s.) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 и 300 mg (оп. по 14, 21, 56, 84 и 100 бр.). ●**Pregagamma**[®] (Woerwag GmbH & Co. KG) – капсули по 25, 75 и 150 mg (оп. по 10, 14, 20, 21, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Pregabin**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – капсули по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14 и 56 бр.). ●**Rabakir**[®] (Gedeon Richter PLC) – капсули по 25, 50, 75, 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ●**Siranalen**[®] (Medochemie Ltd) – капсули 75 mg (оп. по 14, 21, 30, 56, 84 и 100 бр.). ▲ Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ($\alpha 2$ - β протеин) на ПЗКК в ЦНС.

Показания: Периферна и централна невропатична болка при възрастни; адювантно лечение на възрастни с парциални гърчове (със или без вторична генерализация); генерализирано тревожно разстройство.

Приложение: ДД варира от 150 до 600 mg, разпределена в два или три приема, със или без храна. (1) *Периферна невропатична болка* (невралгия на n. trigeminus, постхерпетична невралгия, лумбо-сакрален радикулит, фантомна болка след ампутация на крайници, невропатична болка на стъпалото, болка при периферни невропатии след травми и др.). Лечение може да започне с ДД 150 mg. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента след интервал от 3 до 7 дни ДД може да бъде повишена на 300 mg, а при необходимост и след допълнителен 7-дневен интервал може да се достигне 600 mg. (2) *Парциални гърчове със или без вторична генерализация.* Лечение може да започне с ДД 150 mg, след което се процедира както при пациентите с невропатична болка. МДД е също 600 mg. Прекратяване на терапията с прегабалин се извършва постепенно в рамките поне на 10 до 14 дни.

Взаимодействия: Тъй като прегабалин се екскретира почти изцяло в непроменен вид с урината, метаболизира се едва под 2% от приложената доза (без повлияване на лекарствения метаболизъм) и не се свързва с плазмените протеини, много е малка вероятността да взаимодейства на фармакокинетично ниво с други лекарства. Многократни перорални дози прегабалин, приложени едновременно с оксикодон, лоразепам или етанол, нямат клинично значими ефекти върху дишането.

Нежелани реакции: Неутропения; засилване на апетита, понякога анорексия, хипогликемия; еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, деперсонализация, аноргазмия, намалено либидо, понякога повишено либидо, безспойство, депресия, възбуда, промени в настроението, трудно намиране на думи, халюцинации, патологични сънища, безсъние, паническа атака, апатия; световъртеж, сънливост, атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, парестезии; когнитивно разстройство, дефект в зрителното поле, нистагъм, говорни нарушения, миоклонус, повишена психомоторна активност, ступор, синкоп; дисграфия; замъглено виждане, сухота в очите, оток на очите, понижена зрителна острота, повишена лакримация, болка в очите; тахикардия, синусова аритмия, хипо- или хипертония, студени крайници; диспнея, сухота в носа, назофарингит, кашлица, назална конгестия, еписитаксис; ксеростомия, запек, хиперсаливация, гастроезофагеален рефлукс, асцит, панкреатит; потене, папулозен обрив, уртикария; мускулни потрепвания, мускулни крампи, миалгия, артралгия, спиналгия, мускулна скованост; дизурия; повишаване на серумните нива на аминотрансферазите, КФК и аспартатаминотрансферазата; хипогликемия, хиперкреатининемия, левкопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата; вроден дефицит на лактаза, дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция.

RETIGABINE – INN (АТС код: N03AX21)

●**Trobalt**[®] (Glaxo Group Ltd) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 21, 63 и 84 бр.); по 200 и 400 mg (оп. по 84 бр.).

Показания: Допълваща терапия на резистентни на други лекара епилептични пристъпи, започващи като парциални със или без вторична генерализация при възрастни. ств

Приложение: Необходимо е да се оптимизира съотношението между ефикасност и поносимост, което предполага титриране на дозата. След това ДД (разделена в 3 орални приема) при необходимост се повишава със 150 mg всяка седмица. Очакваната ефективна ГД варира от 600 до 1200 mg. При спиране на терапията ДД се понижава постепенно.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

TOPIRAMATE – INN (АТС код: N03AX11)

●**Epimaxan**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – филмирани таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 28 бр.).
●**Etopro**[®] (ICN Polfa Rzeźów SA) – филмирани таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 28 и 60 бр.). ●**Lusitrax**[®] (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филмирани таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ●**Talopam**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ●**Tobanex**[®] („Чайкафарма“ АД) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 3 и 30 бр.). ●**Topamax**[®] (Johnson & Johnson d.o.o.) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 28 и 56 бр.); филм-таблетки 200 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ●**Topilex**[®] (G.L. Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по

28, 30 и 60 бр.). ● **Topiramate Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Topirax®** (Софарма АД) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Има орална бионаличност 80%, СПП 15%, $t_{1/2}$ 21 h и T_{max} 2 до 4 h след орално приложение. Екскретира се непроменен с урината. ▲ Топирамат потенцира действието на GABA, модулира бензодиазепин-нечувствителните подтипове на GABA-рецептора, антагонизира активиращата активност на каината, блокира невроналните натриеви канали. Притежава известно потискащо действие върху някои изоензими на карбоанхидразата.

Показания: *Допълнително средство* при лечение на епилепсия, протичаща с парциални гърчове със или без вторични генерализирани гърчове.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) През първата седмица лечението при *възрастни* започва с 25 до 50 mg топирамат орално. При необходимост ДД се увеличава през интервали от 7 до 14 дни с 25–50 mg. Минималната ефективна ДД е 200 mg, но най-често терапевтичен ефект се получава от 200 mg топирамат през 12 h. МДД за *възрастни* е 1,6 g. (2) При *деца* на ≥ 2 g. топирамат се предписва през първата седмица в ДД от 1 до 3 mg/kg в 1 прием вечер. След това през 7 до 14-дневни интервали ДД се повишава с 1 до 3 mg/kg, разделени в 2 приема. Обикновено терапевтичен ефект се постига с ДД 5 до 9 mg/kg, разделени в 2 приема.

Взаимодействия: При комедикация с фенитоин, карамазепин или валпроева киселина антиконвулсивният ефект на топирамат намалява съответно с 48%, 40% и 14%. Дигоксин също отслабва ефекта му. Предписването на препарата с инхибитори на карбоанхидразата увеличава риска от развитие на фармакогенна нефролитиаза. Седативните ефекти на топирамат се засилват при едновременното му приложение със средства, потискащи ЦНС (анксиолитици, хипнотици).

Нежелани реакции с честота $>10\%$: Отпадналост, замаяност, атаксия, сомнолентност, повишена раздразнителност, паметови нарушения, проблеми в говора; повдигане; парестезии, тремор; нистагъм; КГДП. По-рядко (1–10%) се наблюдават: болки в гърдите, оток; абнормна координация, объркване, депресия, намалена концентрация на вниманието, хипоестезия; затопляне на лицето; диспепсия, коремни болки, анорексия, констипация, ксеростомия, гингивит, намаляване на т.м.; миалгия, лесна уморямост, болки в гърба и краката; отслабване на слуха; нефролитиаза; фарингит, синусит, епистаксис; грипоподобни явления. При *остро отравяне* не се препоръчва използването на активиран въглен, защото той не адсорбира препарата. С *хемодиализа* се отстранява до 30% от приложената доза топирамат.

ZONISAMIDE – INN (ATC код: N03AX15)

● **Zonisamide Mylan®** (Mylan S.A.S.) – капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Zonisamide Sandoz®** (Sandoz d.d.) – капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ▲ Зонизамид е бензизоксазолово производно с ненапълно изяснен механизъм на действие. Вероятно той потиска ПЗКА в главния мозък и отслабва конвулсивната активност. Има също модулира ефект върху ГАМК-медираната невронална инхибиция.

Приложение: (1) За монотерапия на парциални гърчове при *възрастни*, със или без вторична генерализация, с новодиагностицирана епилепсия зонизамид се прилага съответно: а) седмица 1 и 2 – по 100 mg/24 h в 1 орален прием; б) седмица 3 и 4 – по 200 mg/24 h в 1 орален прием; в) седмица 5 и 6 – по 300 mg/24 h в 1 орален прием. Ако е необходима по-висока ДД, тя може да се повишава през 14-дневен интервал със 100 mg/24 h. МДД е 500 mg p.o. (2) За допълнителна терапия на парциални гърчове при *възрастни*, със или без вторична генерализация и със *съпътваща комедикация с СУРЗА4 ензимни индуктори* (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) се препоръчват следните схеми на дозиране: а) седмица 1 – 2 x 25 mg дневно; б) седмица 2 – 2 x 50 mg дневно; в) от седмица 3 до 5 – повишаване на ДД през 7-дневни интервали със 100 mg (МДД 500 mg в един прием или разделена на два приема). (3) За допълнителна терапия на парциални гърчове при *възрастни*, със или без вторична генерализация, *без съпътстваща на комедикация с СУРЗА4 ензимни индуктори* или при пациенти с УБФ или УЧФ се препоръчват следните схеми: а) седмица 1 и 2 – 2 x 25 mg дневно; б) седмица 3 и 4 – 2 x 50 mg дневно; в) седмица от 5 до 10 – повишаване на ДД през 14-дневни интервали със 100 mg (МДД 500 mg в един прием или разделена на два приема). Някои болни може да се повлияят благоприятно и от по-ниски ДД. (4) За допълнителна терапия на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при *деца* над ≥ 6 g. със *съпътваща комедикация с СУРЗА4 ензимни индуктори* (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) зонизамид се прилага съответно: а) седмица 1 – 1 mg/kg/24 h в 1 орален прием; б) от седмица 2 до 8 ДД се повишава с 1 mg/kg/24 h през 7-дневни интервали. Обичайната ПД при деца с т.м. от 25 до 55 kg е от 6 до 8 mg/kg дневно в 1 прием. При деца над 55 kg ДД е от 300 до 500 mg в 1 прием. (5) За допълнителна терапия на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при *деца* над ≥ 6 g. *без съпътваща комедикация с СУРЗА4 ензимни индуктори* зонизамид се прилага съответно: а) седмица 1 и 2 – 1 mg/kg/24 h в 1 орален прием; б) от седмица 3 през 14-дневни интервали ДД се повишава с 1 mg/kg/24 h. Обичайната ПД при деца с т.м. от 25 до 55 kg е от 6 до 8 mg/kg дневно в 1 прием. При деца над 55 kg ДД е от 300 до 500 mg в 1 прием.

Нежелани реакции: Екхимози, пневмония, уроинфекции, възбуда, безсъние, агресия, суицидни намерения, болки в корема, тремор, нистагъм, диария/запек, гадене, много рядко – агранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения, амнезия, тонично-клонични гърчове, малигнена хиперпирексия, епилептичен статус, халюцинации, пневмонит, панкреатит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта или към сулфонамиди.

[N04] АНТИПАРКИНСОНИ ЛЕКАРСТВА

☞ При болест на Parkinson холинергичната система е свръхактивна в резултат на дезинхибиране поради **допамино**в дефицит в нигростриалните неврони. Corpus striatum съдържа плътна популация от холинергични интерневрони, които

се инхибират от нигростриални допаминергични и от серотонинергични импулси. ГАМК също има инхибиращо влияние върху допаминергичните неврони. *Клиничните симптоми на паркинсоновата болест се проявяват при загуба на 70–80% от допаминовите нервени окончания в corpus striatum и 50–60% в substantia nigra.* Мускулният тонус се повлиява от промени в допаминергичната медиация в corpus striatum, а локомоцията – в nucleus acumbens. Допаминовият дефицит не е единственият патофизиологичен механизъм на паркинсонизма. Нигростриалните неврони намаляват активността на глутаматдекарбоксилазата, която участва в биосинтеза на ГАМК и 5-НТ. ЕПН на антипсихотиците (фенотиазини, бутирофеноли и др.) са свързани с тяхната способност да блокират постсинаптичните D₂-допаминергични рецептори, чрез което се потиска активизиращото действие на DA върху аденилатциклазата в базалните ядра.

(1) ЦЕНТРАЛНИ ДОПАМИНЕРГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

а) Леводопа/инхибитор на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза

- **Co-beneldopa** (Levodopa/Benserazide): Madopar®
- **Co-careldopa** (Levodopa/Carbidopa): Sinemet®, Sinemet CR®

б) MAO-B инхибитори: Selegiline

в) COMT инхибитори: Entacapone

г) Леводопа/инхибитор на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза/COMT инхибитор: Stalevo®

д) Допаминергични агонисти

- **Ерголиди** (получават се от *Secale cornutum* – мораво порче): Bromocriptine, Cabergoline, Dihydroergocryptine, Pergolide
- **Неерголиди (неерголини):** Pramipexole, Ropinirole

е) NMDA-глутаматергични блокери: Amantadine

(2) ЦЕНТРАЛНИ ХОЛИНОЛИТИЦИ

- Biperiden Triperiden*, Trihexyphenidyl*

N04A Антихолинергични лекарства

N04AA Третични амини

BIPERIDEN – INN (ATC код: N04AA02)

• **Akinestat®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки 2 mg (оп. по 10 и 50 бр.). • **Akineton®** (Abbott GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор в ампули 5 mg/1 ml (оп. 5 бр.); • **Akineton®** (Desma GmbH) – таблетки 2 mg с две кръстосани делителни черти (оп. 50 бр.); разтвор за i.m. инжектиране 5 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). • **Akineton SR®** (Desma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване 4 mg с една делителна черта (оп. 30 бр.). • **Mendilex®** (Алкалоид ЕООД) – таблетки 2 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ Бипериден блокира предимно централните М-холинорецептори в екстрапирамидната система. Повлиява благоприятно паркинсоновия *тремор* и *хиперсаливация*. Сравнително по-слабо повлиява ригидността и незначително – брадикинезията.

Показания: Паркинсонова болест, протичаща с мускулна ригидност и тремор; ЕПН (остра дистония, акатизия, предизвикан от невролептици паркинсонов синдром, блефароспазм, тортиколис).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При *фармакогенен паркинсонизъм* терапията стартира с 1 mg/12 h бипериден, като ДД се увеличава с 1–2 mg. МДД е 16 mg, разделена на 3 приема. При тежки случаи по-бърз ефект се получава чрез бавно венозно или мускулно инжектиране на 10–20 mg бипериден.

Взаимодействия: Комедикацията с лекарства, притежаващи М-холинолитична активност, потенцира НЛР на бипериден. Комбинирането с леводопа засилва дискинезиите. Късните дискинезии, предизвикани от антипсихотици, се засилват от бипериден.

Нежелани реакции: Безпокойство, страх, възбуда, обърканост, замаяност, главоболие, атаксия; ксеростомия, запек, задръжка на урина; повишаване на офталмотонуса; отслабване на условните рефлекс и вниманието, намаляване способността за шофиране и работа с машини. **Противопоказания:** Тясноъгълна глаукома, нелекувана механична стеноза в СЧТ, мегаколон, ДХП със задръжка на повишено количество остатъчна урина (относително противопоказание), животозастрашаваща тахикардия.

N04B Допаминергични лекарства

N04BA Комбинирани препарати, съдържащи леводопа

LEVODOPA & BENSERAZIDE (ATC код: N04BA02)

• **Co-beneldopa** (BAN). • **Madopar 100 mg/25 mg Dispersible®** (Рош България ЕООД) – разтворими таблетки, съдържащи 100 mg леводопа и 25 mg бенсеразид хидрохлорид (оп. 100 бр.). • **Madopar® 200 mg/50 mg** (Рош България ЕООД) – таблетки, съдържащи 200 mg леводопа и 50 mg бенсеразид хидрохлорид (оп. 100 бр.). • **Madopar HBS® 100 mg/25 mg** (Рош България ЕООД) – капсули с удължено освобождаване, съдържащи 100 mg леводопа и 25 mg бенсеразид хидрохлорид (оп. 100 бр.). • **Menkart® 100 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 100 mg леводопа и 25 mg бенсеразид хидрохлорид във флакони (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). • **Menkart® 200 mg/50 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 200 mg леводопа и 50 mg бенсеразид хидрохлорид във флакони (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ▲ Съдържа леводопа и бенсеразид (блокатор на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза). Повлиява предимно акинезията.

Показания: Паркинсонова болест и симптоматичен паркинсонизъм (след енцефалит, атеросклероза, интоксикации) с изключение на фармакогенен паркинсонизъм.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Дозировката се определя индивидуално според съдържанието на леводопа, като се започва с ниска начална доза, която при нужда се повишава постепенно. ПД в повечето случаи е 250 mg/8 h.

Нежелани реакции: В сравнение с леводопа по-рядко предизвиква СЧ и СС нарушения (аритмия, ортостатична хипотония); възбуда, безсъние; по-рядко – депресия. **Противопоказания:** Ендокринни, бъбречни и чернодробни заболявания, СН, болни <25-годишна възраст.

LEVODOPA & CARBIDOPA (ATC код: N04BA02)

● **Co-careldopa (BAN).** ● **Numient® 95 mg/23.75 mg** (Impax Laboratories BV) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи 95 mg леводопа и 23.75 mg карбидопа, в бутилки (оп. по 25, 100 и 240 бр.). ● **Numient® 145 mg/36.25 mg** (Impax Laboratories BV) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи 145 mg леводопа и 36.25 mg карбидопа, в бутилки (оп. по 25, 100 и 240 бр.). ● **Numient® 195 mg/48.75 mg** (Impax Laboratories BV) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи 195 mg леводопа и 48.75 mg карбидопа, в бутилки (оп. по 25, 100 и 240 бр.). ● **Numient® 245 mg/61.25 mg** (Impax Laboratories BV) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи 245 mg леводопа и 61.25 mg карбидопа, в бутилки (оп. по 25, 100 и 240 бр.). ● **Sinemet® 25 mg/250 mg** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 250 mg леводопа и 25 mg карбидопа (оп. по 7 и 98 бр.). ● **Sinemet CR® 50 mg /200 mg** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 200 mg леводопа и 50 mg карбидопа (оп. 100 бр.). ● **Sinepar® 50 mg/200 mg** („Чайкафарма“ АД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 200 mg леводопа и 50 mg карбидопа (оп. по 10 и 100 бр.). Съдържа леводопа и карбидопа (блокатор на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза) в съотношение 1:4 или 1:10. ▲ Повлиява предимно акинезията.

Показания: Паркинсонова болест и симптоматичен паркинсонизъм (след енцефалит, атеросклероза, интоксикации) с изключение на фармакогенен паркинсонизъм.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Препаратите се дозират според съдържанието на леводопа. При *болни, нелекувани с леводопа*, се назначава по 100 mg леводопа/8 h, като ДД се увеличава с 50 mg до получаване на терапевтичен ефект, който се проявява обикновено към 7-ия ден. Първоначалните ДД, отнесени към леводопа, не трябва да превишават 600 mg, както и да не бъдат приемани през интервали по-кратки от 6 h. При *болни, лекувани с леводопа*, препаратът може да се приложи най-рано 8 h след прекратяване на терапията.

Взаимодействия: Пиридоксин отслабва терапевтичния ефект на леводопа. Комедикацията с MAOI може да предизвика хипертонична криза. Метилдопа отслабва ефекта на леводопа.

Нежелани реакции: Хиперкинези, миоклония на лицевата мускулатура, “on-off” феномен, безпокойство, страх, агресивност, халюцинации, депресивни или хипоманиакални прояви, хиперсексуалност, диспептични явления, кръвоизливи от СЧТ, ортостатична хипотензия, сърдечна аритмия, краткотрайна левкопения и тромбоцитопения, краткотрайно повишаване на серумните концентрации на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на лекарствените продукти, малигнен меланом, кожни лезии.

DUODOPA® (ATC код: N04BA02) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) – *интестинален гел* 100 ml в PVC сак (оп. 7 бр.). В 1 ml гел се съдържат: леводопа 20 mg и карбидопа 5 mg.

Duodopa е комбинация от леводопа и карбидопа в съотношение 4:1 под форма на гел за продължителна интестинална инфузия при напреднала болест на Паркинсон с тежки двигателни флукутации и хиперкинези/дискинези. С Duodopa се поддържат ТПК на леводопа и много често двигателните функции и хипер-/дискинезиите се повлияват благоприятно още в първия ден от терапията. Гелът се въвежда през *постоянна сонда* с помощта на *преносимата помпа CADD-legasu Duodopa pump* (CE 04373) директно в дуоденума. Сондата трябва да се въведе през *перкутанна ендоскопска гастроеюностомия* или чрез радиологична гастроеюностомия. Нейното въвеждане и адаптирането на дозата трябва да се направи при участието на невролог. Duodopa се дава в началото като монотерапия, но при необходимост може да бъде въвеждан едновременно с друг антипаркинсонов препарат. Терапията с Duodopa може да бъде прекъсната по всяко време, като сондата се отстрани и раната се остави да заздравее. След това терапията трябва да продължи с орални антипаркинсонови лекарства. Общата ДД Duodopa се състои от три индивидуално определени ЕД: сутрешна болус доза, продължителна инфузионна ПД и допълнителни болус дози. **(1) Сутрешната болус доза** се въвежда с помпата, за да се постигне бързо терапевтично дозово ниво (за 1 до 30 min). Болус дозата трябва да е базирана на предишната сутрешна доза леводопа, плюс необходимия обем гел за изпълване на сондата. Общата сутрешна доза обикновено варира от 5 до 10 ml гел, което отговаря на 100 до 200 mg леводопа. Тази доза не трябва да е по-голяма от 300 mg. **(2) Продължителната инфузионна ПД** се адаптира стъпалообразно по 2 mg леводопа/час (респ. 0,1 ml гел/час). Дозата трябва да бъде изчислена спрямо предишния дневен прием леводопа от пациента. След нейното адаптиране, обикновено тя се движи в границите на 20 до 200 mg леводопа/час (респ. 1 до 10 ml гел/час), като много често е от 40 до 120 mg леводопа/час (респ. 2 до 6 ml гел/час). **(3) Допълнителни болус дози** могат да бъдат давани в случай, че пациентът стане хипокинетичен през деня. Те следва да са индивидуално съобразени и варират от 0,5 до 2 ml гел. В редки случаи може да са необходими по-големи болус дози. Ако нуждата от допълнителни болус дози е повече от пет, трябва да бъде увеличена инфузионната ПД и терапията да бъде съответно коригирана. Внезапното влошаване на терапевтичния отговор с рецидивиращи флукутации в моторната функция вероятно се дължи на изместване на

дисталната част на сондата от дуоденума към стомаха. Нейното положение трябва да бъде установено рентгенографски и краят ѝ върнат в дуоденума, под рентгенов контрол. Не е установена безопасността на лекарствения продукт при пациенти под 18 г.

LEVODOPA & CARBIDOPA & ENTACAPONE (ATC код: N04BA03)

● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 50 mg/12,5 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 50 mg, карбидопа 12,5 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). *Продуктите са разрешени от ЕМА.* ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 75 mg/18,75 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 75 mg, карбидопа 18,75 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 100 mg/25 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 100 mg, карбидопа 25 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 125 mg/31,25 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 125 mg, карбидопа 31,25 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 150 mg/37,5 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 150 mg, карбидопа 37,5 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 175 mg/43,75 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 175 mg, карбидопа 43,75 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 200 mg/50 mg/200 mg** (Orion Corporation) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 200 mg, карбидопа 50 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 20, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 50 mg, карбидопа 12,5 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 75 mg/18,75 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 75 mg, карбидопа 18,75 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 100 mg, карбидопа 25 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 125 mg/31,25 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 125 mg, карбидопа 31,25 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 150 mg, карбидопа 37,5 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи леводопа 200 mg, карбидопа 50 mg и ентакапон 200 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▲ *Лекарствените продукти съдържат леводопа (прекурсор на допамин), карбидопа (извънмозъчен инхибитор на DOPA-декарбоксилазата) и ентакапон (блокатор на COMT).* Те повишават активността на допаминергичната медиация.

Показания: Терапия на пациенти с Паркинсонова болест и флуктуации в двигателните функции в резултат на феномена на изчерпване ("on/off") на дозата, които не е възможно да бъдат овладени само с леводопа/ DOPA-декарбоксилазен инхибитор.

Приложение: Всяка таблетка се приема р.о., със или без храната. Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност. Оптималната ДД се определя чрез титриране на леводопа при всеки отделен пациент. Тя се разделя на няколко ЕД. При пациенти, приемащи по-малко от 70 до 100 mg карбидопа, е малко вероятно да се проявят странични ефекти (гадене и повръщане).

Взаимодействия: Засега няма данни за взаимодействия, изключващи възможността за едновременно употреба на стандартна антипаркинсонова терапия с *Levodopa/Carbidopa/Entacapone*. При комедикация с АХЛ може да зачестят ортостатичните хипотензивни НЛР. При комедикация с ТЦА са наблюдавани АХ и дискинезии. Невролептиците могат да намалят ефекта на *Levodopa/Carbidopa/Entacapone*. Леводопа и ентакапон могат да образуват хелатни комплекси с желязо в СЧТ. Затова между приема на *Levodopa/Carbidopa/Entacapone* и железните препарати трябва да има поне 3 h.

НЛР, свързани с леводопа/карбидопа: Дискинезии (вкл. хорейформени, дистонични и други неволни движения), гадене, депресия със суицидни намерения, параоноидни мисли, неправилен сърдечен ритъм, палпитации, епизоди на ортостатична хипотензия, епизоди на брадикинезия ("on-off" феномен), анорексия, повръщане, сънливост, кървене от СЧТ, флебити, левкопения, хемолитична анемия, агранулоцитоза, болки в гръдния кош, диснея, промени в т.м., ксеростомия, хълцане, диплопия, замъглено виждане, сиалорея, дисфагия, констипация/диария, зачервяване, повишено потоотделяне, обрив, косопад, задръжка на урина, приапизъм, обща слабост, главоболие, невролептичен малигнен синдром, малигнен меланом. **НЛР, свързани с ентакапон:** Гадене, повръщане, болка в корема, запек или диария, червено-кафява урина, безсъние, халюцинации, обърканост, тревожност, дискинезия, отклонения в чернодробните тестове, хепатит, холестатична жълтеница. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на *Levodopa/Carbidopa/Entacapone*, тежка ЧН, закритоъгълна глаукома, феохромоцитом; комедикация с неселективни MAO инхибитори, анамнеза за невролептичен малигнен синдром, нетравматична рабдомиолиза, кърмене.

N04BB Амантадинови производни

AMANTADINE – INN (ATC код: N04BB01)

● **PK-Merz®** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – таблетки 100 mg (оп. по 30 и 90 бр.); инфузионен разтвор 200 mg/500 ml (оп. 1 бр.). ● **Viregyt K®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули 100 mg (оп. по 50 бр.). ▼ При НБФ има $t_{1/2}$ от 2 до 7 h (при БН от 7 до 10 дни), СПП 67% и уринна екскреция в непроменен вид 80 до 90%. ▲ Амантадин стимулира освобождаването на DA от допаминергичните неврони и засилва активирането на допаминергичните рецептори в corpus striatum. Вероятно този механизъм на действие е свързан и с отслабване на антипаркинсоновия му ефект при продължителна терапия. Освен това той инхибира невроналното усвояване (uptake 1) на DA, а така също *блокира NMDA-глутаматергичните рецептори*. Последният механизъм се изтъква като основен. Амантадин повлиява предимно акинезията, по-слабо – тремора и не повлиява повишения мускулен тонус. Проявява още *противовирусна активност*, свързана с потискане

проникването на вируса на грипа и неговото последващо размножаване в клетките на хазяина. Активен е срещу някои щамове на грипния вирус – тип А (предимно A₂, Хонконг). Предотвратява заразяването с тип А₂ и е подходящ главно за профилактика. Ефективен е при приложение преди вирусната експозиция или в самото ѝ начало.

Показания: Болест на Parkinson; грип. Препаратът РК-Merz Infusion е показан за интензивно и начално лечение на акинетични кризи при остро влошаване на паркинсонови симптоми, а също за лечение на намалено внимание при у посткоматозни състояния с различна етиология в рамките на комплексната терапия в болнични условия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При паркинсонова болест амантадин има по-слаба активност от леводопа и се прилага обикновено при непоносимост към този препарат в ДД 100–400 mg, разделени в 2–3 приема, *след хранене*. За профилактика на *гип* той се предписва в продължение на 10 дни в ДД 200 mg (в 1–2 приема). При акинетични кризи у паркинсонови пациенти амантадин се въвежда венозно в доза 200 mg/500 ml 1 до 3 пъти на ден; скоростта на на i.v. инфузия не трябва да превишава 55 k/min (респ. около 3 h). След това в зависимост от терапевтичния отговор лечението може да продължи с амантадин, приеман орално в ДД 200 mg в продължение до 4 седмици. При пациенти с НБФ дозирането на амантадин се определя в зависимост от КК (табл. N9). РК-Merz Infusion може да се инфузира с повишено внимание при пациенти с ДХП, закритоъгълна глаукома, БН, състояние на възбуда или обърканост, анамnestични данни за делир или екзогенна психоза, комедикация с memantine.

Таблица N9. Дозирание на РК-Merz Infusion при пациенти с УБФ

КК (ml/min)	Доза (i.v. инфузия)	Интервал на дозиране
8–60	100 mg	12 h
60–50	200 или 100 mg	48 h
50–30	100 mg	24 h
30–20	200 mg	2 пъти седмично
20–10	100 mg	3 пъти седмично
<10 и при пациенти на хемодиализа	200 или 100 mg	1 път през 7 или 14 дни

Нежелани реакции: Ортостатична хипотензия, периферни отоци, конгестивна СН; атаксия, безсъние, депресия, раздразнителност, халюцинации, възбуда, замаяност, главоболие; анорексия, запек, ксеростомия; обриви; задръжка на урина; мускулна слабост; зрителни смущения; диспнея. При *предозиране* – повръщане, спят говор, замъглено виждане, летаргия, халюцинации, гърчове. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към амантадин, увреждане на черния дроб и бъбреците. Инфузиите с РК-Merz Infusion са противопоказани при тежка некомпенсирана СН (NYHA IV ст.), кардиомиопатии и миокардити, AV блок от II и III ст., брадикардия под 55/min, удължен Q–T интервал (QTc > 420 ms) или забележими U вълни, анамnestични данни за тежки сърдечни аритмии (вкл. torsades de pointes), комедикация с лекарства, удължаващи Q–T интервала; бременност. Замръзналият РК-Merz Infusion е негоден за употреба.

N04BC Допаминови агонисти

APOMORPHINE – INN (ATC код: N04BC07)

● **Apo-go® Ampoules** (Britannia Pharmaceuticals Ltd.) – инжекционен/инфузионен разтвор 20 mg/2 ml и 50 mg/5 ml (оп. по 5, 10 и 25 бр.). ● **Apo-go® PFS** (Britannia Pharmaceuticals Ltd.) – инфузионен разтвор 50 mg/10 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 25 и 50 бр.). Продукт е предназначен за *непрекъсната подкожна инфузия* с минипомпа и/или помпа за спринцовка при *пациенти с феномена on/off (на включване/изключване)*. ● **Apo-go® Pen** (Britannia Pharmaceuticals Ltd.) – многодозова система тип „писалка“ (инжектор) за еднократно подкожно инжектиране и с патрон (картридж) от прозрачно стъкло, съдържащ бистър разтвор 30 mg/3 ml (оп. по 1, 5 и 10 писалки). ● **Dacpton®** (Ever Neuro harma GmbH) – инжекционен/инфузионен разтвор 50 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.).

BROMOCRIPTINE (вж. гл. G02CB)

CABERGOLINE (вж. гл. G02CB)

DIHYDROERGOCRIPTINE MESYLATE – INN (ATC код: N04BC03)

● **Almirid® 5** (Poli Industria Chimica S.P.A) – капсули 5 mg (оп. 30 бр.). ● **Almirid® 20** (Poli Industria Chimica, Italy) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ▲ Дихидроергокриптин е *агонист на централните D₂-допаминергични рецептори* с антипаркинсонов и потискащ лактацията ефект.

Показания: Паркинсонова болест, хиперпролактинемия, за спиране на лактацията.

Приложение. При болест на Паркинсон лечението започва с 5 mg/12 h, като в повечето случаи терапевтичен ефект се постига с 10 до 20 mg/12 h. Тези дози се достигат постепенно. В случай, че продуктът се приема едновременно с леводопа, се използват по-ниски ДД. При *хиперпролактинемия* началната доза е също 5 mg/12 h, а ПД – от 10 до 20 mg/12 h. За *спиране на лактацията* дихидроергокриптин се приема в продължение на 5–10 дни в доза 25 mg/12 h.

Взаимодействия: Препаратът намалява ефекта на АХЛ. Възможни са антагонистични взаимодействия с D₂-блокери (антипсихотици, метоклопрамид).

Нежелани реакции: СЧ дискомфорт, хипотензия, отпадналост, раздразнителност, сънливост, цефалгия, тахикардия, кожни обриви; при *предозиране* – тахикардия, хипотензия, гадене, повръщане. Като *антидот* се прилага централният

антагонист на D₂-рецепторите *метоклопрамид*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дихидроергокриптин, бременност, кърмене, деца.

PIRIBEDIL – INN (АТС код: N04BC08)

● **Pronoran**[®] (Servier) – таблетки 50 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ▼ МПК на продукта се измерва 1 h след орално приложение. След 24 h с урината се екскретира 50% от приложената доза, а след 48 h – 100%. Pronoran има незначително СПП. ▲ Стимулира допаминовите рецептори в ЦНС и ВНС. Има антипаркинсонов и периферен вазодилатиращ ефект.

Показания: Адюванта терапия при хронични нарушения на когнитивната функция и нервносензорен дефицит при ПНВ (разстройство на вниманието и паметта); монотерапия на болестта на Паркинсон при пациенти с преобладаване на тремор или в комбинация с препарати, съдържащи леводопа; допълнителна терапия при ХОАБ и исхемични нарушения при офталмологични заболявания.

Приложение: Обикновено пирибедил се приема в доза 50 mg/24 h след основното хранене. При болест на Паркинсон като монотерапия се използват по-високи ДД – 150 до 250 mg, разделени на 3–5 приема. **Нежелани реакции:** Гадене, повръщане, метеоризъм; по-рядко – безпокойство, възбуда; в единични случаи – ортостатична хипотензия. **Противопоказания:** ОМИ, СС колапс, повишена чувствителност към пирибедил.

PRAMIPEXOLE – INN (АТС код: N04BC05)

● **Axalanx**[®] (Алапис България ЕООД) – таблетки по 0.088, 0.18, 0.35, 0.70 и 1.10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Glepark**[®] (Glenpark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки по 0.088, 0.18, 0.35 и 0.70 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Medopexol**[®] (Medochemie ltd) – таблетки по 0.18 и 0.70 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Mirapexin**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – таблетки по 0.18 и 0.70 mg (оп. по 30 бр.). ● **Peximyr**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 0.18 и 0.70 mg (оп. по 30 бр.). ● **Pramipexole Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – таблетки по 0.088, 0.18, 0.35 и 1.10 mg (оп. по 10, 20, 28, 50 и 90 бр.). ● **Pramipexole Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 0.18 и 0.70 mg (оп. по 10, 20, 28, 50 и 90 бр.). ● **Pramipexole Synthron**[®] (Synthron BV) – таблетки по 0.088, 0.18, 0.35, 0.70 и 1.10 mg (оп. по 10, 20, 28, 50 и 90 бр.). ● **Pramirexin**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 0.18 и 0.70 mg (оп. по 10, 20, 28, 50 и 90 бр.). ▲ Има орална бионаличност 90%, СПП 15%, t_{1/2} 8 h (при ПНВ 12–14 h) и уринна екскреция в непроменен вид 90%. ▲ Агонист главно на D₃- и в по-слаба степен на D₄-рецепторите. Стимулира допаминергичната медиация в corpus striatum и substantia nigra.

Показания: Болест на Parkinson (в комбинация с леводопа); депресии.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Лечението при възрастни започва с 0,125 mg p.o./8 h. При необходимост през интервали от 5 до 7 дни ДД се увеличава с 0,125 mg. МДД е 4,5 mg. Повишено внимание се изисква при терапия на пациенти с БН и предшествваща дискинезия.

Взаимодействие: Алкохолът, потискащите ЦНС лекарства и централните миорелаксанти засилват някои НЛР на прамипексол. Циметидин* повишава неговите плазмени нива.

Нежелани реакции: Отоци, ортостатична хипотензия, синкоп, тахикардия, болки в гръдния кош; фебрилитет, замаяност, седация, сомнолентност, внезапно заспиване (вкл. по време на шофиране с предизвикване на пътнотранспортни произшествия), безсъние, халюцинации, объркване, амнезия, дистонии, акатизия, мисловни нарушения, главоболие; отслабване на либидото; констипация, анорексия, дисфагия, ксеростомия; микционни смущения; лесна уморяемост, мускулни крампи; зрителни смущения; повишаване серумните нива на аминотрансферазите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; шофиране по време на терапия с него.

ROPINIROLE – INN (АТС код: N04BC04)

● **Nervamat**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 2, 3, 4 и 8 mg с удължено освобождаване (оп. по 7, 14, 21, 28, 30, 56 и 84 бр.). ● **Nypero**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 0.25, 0.5, 1 и 2 mg (оп. по 84 и 120 бр.). ● **Raponer**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки с удължено освобождаване по 2, 4 и 8 mg (оп. по 21, 28, 30 и 56 бр.). ● **Requip-Modutab**[®] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки по 2, 4 и 8 mg с удължено освобождаване (оп. по 28 бр.). ● **Ropinirole Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 0.25, 0.5, 1 и 2 mg (оп. по 7, 21 и 84 бр.). ● **Ropinirole Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – филмирани таблетки по 0.25, 0.5, 1 и 2 mg (оп. по 10, 28 и 84 бр.). ● **Rolpryna SR**[®] (KRKA d.d.) – таблетки с удължено освобождаване по 2, 4 и 8 mg (оп. по 21, 28, 42 и 84 бр.). ● **Ropinstad**[®] (Stada Arzneimittel AG АД) – филмирани таблетки по 0.25, 0.5, 1, и 3 mg (оп. по 7, 21, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Ropison**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филмирани таблетки по 0.25, 0.5, 1, 2 и 5 mg (оп. по 21, 28, 30 и 84 бр.). ▼ Ропинирол има 50% орална бионаличност, СПП от 10% до 40%, t_{1/2} 3,4 до 10 h и T_{max} 90 min. Метаболизира се при участие на CYP1A2 до слабо активни метаболити, които се екскретират предимно с урината. ▲ Ропинирол е неерголинов допаминов агонист, стимулиращ D₂-рецепторите в corpus striatum и намаляващ допаминовия дефицит. Освен това той е агонист на същите рецептори в хипоталамуса и аденохипофизата, в резултат на което инхибира пролактиновата секреция и може да потисне лактацията.

Показания: Паркинсонова болест – за начална монотерапия с цел да се отложи във времето необходимостта от лечение с леводопа; за комбинирана терапия с леводопа в случаите, при които в хода на развитие на заболяването се изчерпва ефекта на леводопа или той става непостоянен, респ. флукутиращ (появяват се феномени на изчерпване или on-off двигателни феномени).

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Лечението започва с титриране на дозировката на Requip при всеки отделен пациент. Критерии са клиничното повлияване на заболяването и поносимостта на болния. Ропинирол се приема три пъти на ден непосредствено след хранене в еднакви ЕД. През първата седмица се назначава по 0,25 mg 3 пъти на ден. През 2-та, 3-

та и 4-та седмица дозировката се увеличава съответно с по 0,25 mg на всеки прием (вж. табл. N10). МДД ропинирол е 24 mg, но обикновено терапевтичен ефект се постига при ДД от 3 до 9 mg. Ако ропинирол се използва като допълващо лечение към леводопа, ДД на леводопа най-често постепенно се намалява с 20%. При ПНВ, както и при КК от 30 до 50 ml/min, дозовият режим на ропинирол не трябва да се променя.

Таблица N10. Дозирание на ропинирол

Доза	I седмица	II седмица	III седмица	IV седмица
Еднократна	0,25 mg	0,5 mg	0,75 mg	1 mg
Денонощна	0,75 mg	1,5 mg	2,25 mg	3 mg

Взимодействия: Няма клинични данни за фармакокинетични взаимодействия между ропинирол и домперидон, респ. ропинирол и теофиллин и в случай на едновременното им приложение не се налагат промени на техните дозировки. Повишени плазмени концентрации на ропинирол са измерени при пациенти, третирани с естрогени. Възможно е при едновременното им прилагане да се наложи намаляване на ДД на ропинирол. Ципрофлоксацин повишава плазмените концентрации на ропинирол с 60%, което може да е причина за намаляване на ДД на допаминовия агонист, за да се предотврати развитието на НЛР.

Нежелани реакции: Хипотензия, вкл. ортостатична; сънливост (понякога дори внезапно заспиване!), гадене, отоци на краката, болки в корема, повръщане, синкоп (рядко), киселини в стомаха, халюцинации. При експерименти върху плъхове е установено, че ропинирол предизвиква хиперплазия на лайдиговите клетки и аденом на тестисите в резултат на хипопрولاктинемичната си активност. Приема се, че тези лезии са видово специфични и не представляват риск за човек. Ортостатичната хипотензия е по-честа у болни с ИБС, поради което през първите седмици на лечение с ропинирол те трябва внимателно да бъдат наблюдавани. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите компоненти; чернодробни увреждания; комедикация с ципрофлоксацин, анксиолитици или други, потискащи ЦНС средства, вкл. алкохол; бременност, лактация; шофиране; КК под 30 ml/min.

N04BD MAO-B инхибитори

RASAGILINE – INN (АТС код: N04BD02)

● **Ralago®** (KRKA, d.d.) – таблетки 1 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Rasagiline Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки 1 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 100 бр.). ● **Rasagiline Mylan®** (Mylan S.A.S.) – таблетки 1 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 100 и 112 бр.). ● **Rasagiline Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки 1 mg (оп. по 10, 28, 30 и 100 бр.). ● **Rasagiline Ratiopharm®** (Teva B.V.) – таблетки 1 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 100 бр.). ● **Sagilia®** (Medochemie Ltd) – таблетки 1 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 100 бр.). ▲ Разагилин е MAO-B инхибитор. Той облекчава симптоми като скованост и забавени движения.

Показания: Паркинсонова болест като монотерапия (без леводопа) или съпътстваща терапия (с леводопа) при пациенти с флуктуации, проявяващи се в края на междудозовия интервал.

Приложение: Стандартната ДД е 1 mg орално.

Нежелани реакции: Главоболие, ортостатична хипотензия, серотонинов синдром.

SAFINAMIDE METHANESULFONATE – INN (АТС код: още неопределен)

● **Xadago** (Zambon S.p.A.) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Сафинамид е селективен MAO-B инхибитор (който намалява разграждането на DA). Освен това инхибира екзоцитозата на глутамат и блокира рептейка на DA.

Показания: В допълнение на съдържащи леводопа продукти за лечение на възрастни пациенти с Паркинсонова болест в междинен до късен стадий, самостоятелно или в комбинация с други антипаркинсонови средства.

Приложение: Терапията стартира с 50 mg орално в един прием, като при необходимост ДД може да се повиши до 100 mg.

Нежелани реакции (с честота от 1 до 10%): безсъние/сънливост, замаяност, дискинезия, главоболие, катаракта, ортостатична хипотензия, гадене.

SELEGILINE – INN (АТС код: N04BD01)

● **Jamax®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Jumex®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. 50 бр.). ● **Selegos®** (Medochemie Ltd) – таблетки 5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ▲ *Селегиллин е селективен инхибитор на MAO-B.* Освен това потиска усвояването (uptake I) на моноамини от централните адренергични неврони. Засилва допаминергичната медиация в ЦНС, без да влияе върху периферните допаминергични неврони. Препаратът се предписва без изисквания за ограничения в диетата, тъй като не предизвиква „синдрома на сиренето“, респ. хипертонични кризи (характерни главно за неселективните и необратими антидепресанти, например Nialamide*, инхибирайки едновременно MAO-A и MAO-B).

Показания: Адювантно средство заедно с леводопа (респ. леводопа и блокери на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза) при терапия на Паркинсоновата болест. *Повлиява акинезията.* Селегиллин се включва в комплексната терапия на болестта на Alzheimer.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Обикновено началната доза селегиллин е ниска – 5 mg орално сутрин. При нужда тя се увеличава на 10 mg, като също се приема еднократно сутрин. При комедикация с леводопа ДД на леводопа се намалява с 20%.

Нежелани реакции: Дискинезия, ксеростомия, объркване, замаяност, ортостатична хипотония, халюцинации.
Противопоказания: ЕПН, несвързани с допаминов дефицит (хънтингтонова хорея, фамилен тремор).

N04BX Други допаминергични лекарства

ENTACAPONE – INN (АТС код: N04BX02)

● **Encaria®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ▲ Блокира COMT, разграждаща levodopa и по този механизъм удължава ефекта на леводопа в ЦНС.

Показания: Болест на Паркинсон.

Приложение: Ентакапон се прилага заедно с препарати, съдържащи carbidopa и levodopa. На възрастни той се назначава в ДД 200 mg, взета в един прием (независимо от ДД Sinemet). При необходимост ентакапон може да се комбинира и с допаминови агонисти.

Взаимодействия: При комбинирано приложение на ентакапон със Sinemet по преценка на невролога ДД Sinemet може се намали с 10 до 30%. Понякога при лечение с ентакапон се наблюдават халюцинации. В такива случаи ДД на ентакапон и/или Sinemet трябва да се намали или репрецизира.

Противопоказания: Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки.

OPICAPONE – INN (АТС код: N04BX00)

● **Ongentys®** (Bial – Portela & Ca., S.A.) – капсули по 25 и 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Опикапон е обратим и селективен инхибитор на COMT с продължително действие (> 24 h).

Показания: Допълваща терапия на възрастни с болест на Паркинсон и флуктуации при изчерпване на дозата, в случай че лечението с комбинирани препарати, съдържащи леводопа и инхибитор на допа-декарбоксилазата, е станало неефективно.

Приложение: Опикапон се приема орално един път на ден преди лягане в доза 50 mg, най-малко 1 h преди или след приема на комбиниран препарат, съдържащ леводопа и инхибитор на допа-декарбоксилазата.

Взаимодействия: Опикапон потенцира действието на леводопа, което налага през първите дни и седмици на терапията внимателно да се титрира дозата на леводопа.

Нежелани реакции: Отслабване на апетита, хипертриглицеридемия, абнормни мечти, халюцинации, безсъние или сънливост, замаяност, главоболие, дисгеузия, хиперкинези, ортостатична хипотония, сърцебиене, запек, ксеростомия, повръщане, болки в корема, мускулни спазми, миалгия, елевация на КФК, ноктурия, хроматурия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, феохромоцитом, параганглиом, анамнеза за невролептичен малигнен синдром или нетравматична рабдомиолиза, ко-медикация с МАОИ, кърмене.

N05 ПСИХОЛЕПТИЦИ

☞ Психотропните (психофармакологични) лекарства повлияват психиката и поведението. Според класификацията на СЗО се различават **психолептици** (антипсихотици, анксиолитици, литиеви препарати, сънотворни и седативни лекарства) и **психоаналептици** (антидепресанти, психостимуланти и ноотропни лекарства, антидепресанти в комбинация с психолептици, лекарства против деменция).

N05A Антипсихотици (невролептици)

☞ **Етиологията** на шизофренията е неизяснена. Предполага се участието на протрахирана вирусна инфекция, свързана с автоимунен процес или развита се *патология в темпоралните мозъчни лобове*. Наследствените фактори също имат значение. Патогенетично при шизофренията се установява *повишена допаминергична активност*, свързана с увеличаване броя на допаминовите рецептори в лимбичната система (предимно в лявата мозъчна хемисфера).

☞ Според **допаминовата хипотеза** при шизофрения е *повишена активността на лимбичната система*, която участва в контрола на поведението, емоциите и настроението. Тази система е богата на D₂-рецептори. Налице е също повишена нервна възбуда, *загуба на волята, бедност на мисленето и речта*, свързани с *повишена активност на серотонинергичната система*, респ. с 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2B}-рецепторите.

☞ Антипсихотиците предизвикват *състояние на невролепсия* – пълно безразличие към околния свят с потискане на всякакъв вид активност при запазена яснота на съзнанието. Те премахват халюцинациите, налудностите и двигателната възбуда у психично болните. Разделят се на две основни групи – класически (типични) и атипични. За разлика от първите атипичните антипсихотици в експерименти с плъхове не се предизвикват ЕПН и имат сравнително по-малко НЛР.

N05AA Фенотиазини с алифатна странична верига

CHLORPROMAZINE – INN (АТС код: N05AA01)

● **Chlorpromazine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционни разтвори по 25 mg/5 ml (оп. по 10 и 50 бр.), 50 mg/5 ml (оп. по 10 и 50 бр.) и 50 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ Хлорпромазин има рК_o 9,3, орална бионаличност около 32%, V_d 2 l/kg, t_{1/2β} 30 h и СПП 91–99%. Метаболизира се в черния дроб и отчасти в стените на тънкото черво. Включва се

в enteroхепатална рециркулация. Премахва плацентарната и ХЕБ. Екскретира се с урината (главно под форма на метаболити и в 1% непроменен) и майчиното мляко. Интервалът му на дозиране при КК над 50 ml/min е 8 h; при КК 10–50 ml/min е 8–12 h и под 10 ml/min – 12–16 h. ТПК на хлорпромазина варира от 50 до 300 ng/ml, а токсичните – над 750 ng/ml. Плазмените концентрации на хлорпромазин обаче корелират слабо с неговия терапевтичен ефект. Препаратът практически е недиализабилен. ▲ Главните ефекти на хлорпромазина са антипсихотичен (невролептичен), анксиолитичен (психоседативен) и антиеметичен. В зависимост от дозата те продължават 4–6 h. Хлорпромазин отстранява халюцинациите, налудностите и двигателната възбуда у психично болните, които изпитват особено чувство на покой, дори апатия. Той разхлабва скелетната мускулатура. Потиска емоционално-волевата активност. Страхът и натрапливостите изчезват. Съзнанието се запазва, но с повишаване на ДД може да се развие продължителен сън. *Анксиолитичният ефект на хлорпромазина се проявява в премахване на вътрешната напрегнатост, страха и други отклонения в емоционалната сфера. Антиеметичният му ефект се дължи на блокиране на D₂-допаминергичните рецептори в пусковата зона на продълговатия мозък, а вегетолитичният му ефект се проявява с понижаване на артериалното налягане (свързано с алфа-адренергично действие) и премахване на спазмите на гладката мускулатура на вътрешните органи (свързано с М-холинергично действие).* Подобно на останалите антипсихотици хлорпромазин изключва терморегулаторните центрове в хипоталамуса.

Показания: В *психиатрията* при състояния на психомоторна възбуда от различен произход – шизофрения, хронични параноидни и халюцинаторно-параноидни състояния, маниакална фаза на циклофрения, алкохолни психози, delirium tremens; неврози, съпроводени от възбуда, безсъние, напрежение, страх; в *неврологията* – след мозъчен инсулт и други заболявания, съпроводени с повишен мускулен тонус; при *силна болка в комбинация с аналгетици*; *повръщане от централен произход; хълцане от различен произход; в анестезиологията* – за премедикация, потенциране на наркоза, предизвикване на изкуствена хипотермия (хибернация); профилактика и лечение на травматичния шок при големи гръдни, коремни и други операции при внимателно контролиране на дихателната и сърдечната дейност; в *акушерството* – при повръщане у бременни; еклампсия; за обезболяване на раждането при контракции на родовите пътища от спастичен характер; в *дерматологията* – при сърбящи дерматози (екземи, уртикария, невродермит). Прилагането на хлорпромазин, както и на други невролептици при повръщане с неизяснен произход, може да затрудни своевременното поставяне на диагнозата при тумори на главния мозък, илеус, медикаментозни интоксикации.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) *Мускулно или венозно на възрастни* хлорпромазин се инжектира по 25–50 mg 3 до 4 пъти на ден. При необходимост ДД се повишава постепенно. В повечето случаи парентералната ДД е 300 до 800 mg. МЕД хлорпромазин е 400 mg. При необходимост тя може да се прилага през 6 h. За да се намали местното дразнещо действие на препарата, мускулно се инжектират разтвори с ниска концентрация (0,5%). Преди i.v. въвеждане изходните разтвори хлорпромазин се разреждат с 15 до 20 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор и се инжектират много бавно. (2) *При деца над 6 мес.* хлорпромазин се инжектира мускулно или венозно от 0,5 до 1 mg/kg през 6 до 8 h. МДД за деца под 5 г. с т.м. 22.7 kg е 40 mg, а за деца от 5 до 12 г. и т.м. от 22.7 до 44.5 kg е 75 mg.

Взаимодействия: Хлорпромазин проявява *синергизъм* с общите анестетици, седативните и сънотворните средства, анксиолитиците, алкохола.

Нежелани реакции: Привикване, атропиноподобни НЛР, тахикардия, ортостатичен колапс (главно при парентерално приложение), ЕПН (паркинсонизъм, акатизия – непоседливост, дистония), късна дискинезия след 2 до 5-годишна терапия, ендокринни нарушения (аменорея, извънпуерперална галакторея, гинекомастия, болки в гърдите, промени в либидото, увеличаване на т.м.), намаляване на вниманието, алергични реакции (холестатична жълтеница, кожни обриви), хематологични нарушения (агранулоцитоза – по-често при жени в интервала между 4-та и 10-та седмица на терапията; левкопения – обикновено след продължително прилагане на високи ДД хлорпромазин), *пигментация на ретината*, локален дразнещ ефект при i.m. инжектиране. Паркинсонизмът, предизвикван след продължителна хлорпромазинова терапия, се дължи на блокиране на D₂-рецепторите в corpus striatum, и изисква лечение с централни холинергични. Подобно на други фенотиазини хлорпромазин може да повлияе тестовете за определяне на аминотрансферази и холестерол в серума. **Противопоказания:** Тежки заболявания на черния дроб, бъбреците, кръвотворните органи; склонност към тромбоемболии; кома, прекома; паркинсонизъм; депресия; бременни с данни за хипоксия на плода; възбудни състояния при пациенти с остри мозъчни травми; кормуване. Да се избягва при пациенти с тесноъгълна глаукома.

LEVOMEPROMAZINE – INN (АТС код: N05AA02) (*не е в наличност*) – филм-таблетки 25 mg (оп. 50 бр.). ▲ *Фенотиазинев невролептик* с алифатна странична верига. В сравнение с хлорпромазин има по-слаб антипсихотичен и антиеметичен ефект, но по-силен анксиолитичен (психоседативен), антихистаминен и хипотензивен (алфа-адренергичен) ефект. Потенцира действието на анестетиците, анксиолитиците, хипнотиците, алкохола. Отличава се с наличие на известен антидепресивен ефект.

Показания: Остри алкохолни психози, инволутивни психози, маниакална фаза на циклофрения, депресивно-параноидна форма на шизофрения, реактивни депресии и други психотични състояния, протичащи със страх, тревога, двигателна възбуда.

Приложение: При амбулаторни условия лечението с левомепромазин на *възрастни* започва обикновено с ДД 25 mg орално, като тя постепенно се повишава до 100–150 mg на ден. След 1–3 мес. се преминава на ПД 25–50 mg дневно. При болнични условия орално на *възрастни* левомепромазинът се прилага в по-високи ДД – от 50 до 500 mg.

Нежелани реакции. При продължителна терапия левомепромазин предизвиква по-рядко паркинсонизъм в сравнение с хлорпромазин. При ЕПН нарушения преобладава акинетохипертоничният синдром. **Противопоказания:**

Свръхчувствителност към левомепромазин, неговите съставки или кръстосана хиперсензитивност към други фенотиазини. Да се избягва при пациенти с теснозъгълна глаукома.

N05AB Фенотиазини с пиперазинова странична верига

FLUPHENAZINE DECANOATE – INN (ATC код: N05AB02)

● **Moditen Depot®** (KRKA Novo mesto) – инжекционен разтвор в ампули 25 mg/1 ml (оп. 5 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ от 163 до 232 h. Метаболизира се в черния дроб. ▲ Флуфеназин е *флуоросубституиран фенотиазин* с антипсихотичен ефект. Вегетолитичната му активност е по-слаба в сравнение с тази на хлорпромазина. Антипсихотичният ефект на деканоатната флуфеназинова сол продължава до 21 дни.

Показания: Шизофрения с продължителен неблагоприятен ход, особено при наличие на *ступорозно-кататонични разстройства* и при параноидни състояния, протичащи с афектен страх. До голяма степен осигурява и улеснява реадaptацията на болните. Не е ефективен при болни с поведенчески нарушения и умствено изоставане.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се мускулно в доза от 12,5 до 25 mg през интервали от 15 до 21 дни.

Взаимодействия: Барбитуратите намаляват флуфеназиновата ефективност. Токсичността на флуфеназин и етанол се повишават при едновременно употреба. Флуфеназин потенцира дихателната депресия, предизвикана от морфиномиметици. Той понижава гърчовия праг и следва да се прилага внимателно на пациенти с конвулсивни заболявания.

Нежелани реакции: С честота >10% – ортостатична хипотензия, тахикардия, сърдечни аритмии, паркинсонов синдром, акатизия (непоседливост), дистония, персистираща късна дискинезия, сънливост, запек. С честота от 1% до 10% – повишена чувствителност към слънчевите лъчи, кожни обриви, менструални нарушения, болки в гръдните жлези, аменорея, галакторея, гинекомастия, промени в либидото, намаляване на т.м., гадене, повръщане, гастралгия, дизурия, разстройство в еякулацията, тремор. С честота <1% – седация, замаяност, безпокойство, повишена нервна възбуда, гърчове, промени в централната терморегулация, фотосензитивност, хиперпигментация на кожата, сърбеж, дисколоризация на кожата (синя/сива кожа), ксеростомия, приапизъм, задръжка на урина, агранулоцитоза (по-честа при жени в интервала от 4-та до 10-та седмица на терапията), холестатична жълтеница, изменения в кореня и лещата, замъглен визус. При 1% от пациентите, използващи фенотиазини, бутирофенонови или други невролептици в високи ДД, може да се развие **невролептичен малигнен синдром**. Диференциалното броене на левкоцитите и увеличените плазмени концентрации на КФК насочват към неговото развитие. По-възрастните пациенти (особено тези с органично мозъчно заболяване, хипертиреоидизъм или дехидратация) са по-чувствителни. Синдромът се проявява с фебрилитет, паметови смущения, ригидност на скелетната мускулатура, лабилно артериално налягане, тахикардия, диафореза (обилно потене), *incontinentia* или *retentio urinae*, хиперкреатининемия, миоглобинурия (рабдомиолиза), остра БН и леталитет в 12–15% от случаите. Той продължава 5–7 дни след спиране на антипсихотичната терапия, но ако са били използвани депо-препарати – по-дълго. Лечението на невролептичния малигнен синдром се провежда с допаминови агонисти (напр. Bromocriptine), i.v. **Dantrolene** (потиска освобождаването на Ca^{2+} от саркоплазматичния ретикулум и предотвратява деполяризацията на сарколемата), рехидратация, бензодиазепинова седация и др. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към флуфеназин, неговите съставки или кръстосана хиперсензитивност към други фенотиазини; теснозъгълна глаукома.

TRIFLUOPERAZINE – INN (ATC код: N05AB06)

● **Fluperin** (не е в наличност) – обвити таблетки 5 mg (оп. 50 бр.). ▲ В сравнение с хлорпромазин повлиява по-силно продуктивната психотична симптоматика (налудности, халюцинации), без да причинява изразена сънливост (с изключение на първите няколко дни), обща слабост, скованост, апатия и дори предизвиква известно оживление на болните и повишаване на техните интереси към околната среда. Антиеметичният ефект на трифлуоперазин е силен и продължителен (12–20 h).

Показания: Шизофрения (кататонна, хебефренна и параноидна форма), инволутивна психоза, алкохолна психоза, повръщане.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение. Орално след хранене на *възрастни* се дозира в началото на лечението по 1–5 mg 2–3 пъти на ден. Постепенно дозата се повишава през интервали от 3 дни с 5 mg и достига обикновено 10–20 mg 2–3 пъти дневно. МДД трифлуоперазин за *възрастни* е 120 mg орално. Терапевтичният ефект се постига след 15–20-дневно лечение, след което достигнатата оптимална доза се прилага 1–3 мес. После се преминава на ПД от 5 до 20 mg/24 h. При деца МДД е 6 mg p.o.

Нежелани реакции: С честота над 10% – хипотензия (вкл. с ортостатични прояви), акатизия (непоседливост), късна дискинезия, замаяност, констипация; пигментен ретинит; назална конгестия; от 1% до 10% – дизурия, нарушения в еякулацията; фотосензитивност, обриви; менструални смущения, промени в либидото, болки в гръдите; повишаване на т.м.; гадене, повръщане; тремор; под 1% – разстройство на терморегулацията, понижаване на гърчовия праг; дисколоризация на кожата с преобладаване на синия и сивия оттенъци; галакторея; приапизъм; агранулоцитоза, левкопения; холестатична жълтеница, хепатотоксичност; промени в кореня и лещата. Токсичността на препарата нараства при едновременно приложение със средства, потискащи ЦНС (вкл. алкохол). **Противопоказания:**

Свръхчувствителност към трифлуоперазин или други фенотиазини; кома, циркулаторен колапс, тежки нарушения в кръвотворенето. Да се избягва при пациенти с тесногълна глаукома.

N05AC Фенотиазини с пиперидинова странична верига

THIORIDAZINE* – INN (ATC код: N05AC02) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 25 бр.); филм-таблетки 25 mg (оп. 50 бр.). ▼ Има pK_b 9,5 и $t_{1/2}$ 24 h. Метаболизира се в черния дроб при участие на CYP2D6. ▲ Тиоридазин е фенотиазинов невролептик с пиперидинова странична верига. Той блокира постсинаптичните лимбични допаминергични рецептори. Има по-слаби в сравнение с хлорпромазина антипсихотичен, антиеметичен и адренолитичен ефекти и по-рядко предизвиква НЛР. Неговият анксиолитичен (психоседативен) ефект е добре проявен. Проявява още известен антидепресивен и противосърбежен ефект.

Показания: Шизофрения, органични психози, маниакални състояния, неврози, безсъние, алкохолна абстиненция.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При по-леки случаи на психични заболявания на *възрастни* тиоридазин се предписва *орално* в ДД 75–150 mg, а при по-тежки случаи – от 150 до 600 mg. За лечение на невrogenни функционални нарушения на СЧТ и ССЗ, предменструално напрежение, климактерични разстройства или хронично безсъние той се предписва по 10–25 mg 1–3 пъти на ден. В ниски дози тиоридазин се назначава при някои форми на психогенна импотенция с ejaculatio praecox. При деца с *нощен страх или упорито безсъние* се прилага орално в следните дози: новородени и кърмачета – по 1 до 2 mg/kg дневно (разделени в 3–4 приема); 2–7 г. – по 5 mg 2–3 пъти дневно; над 8 г. – по 5–10 mg 2–3 пъти на ден или 25 mg вечер преди лягане.

Взаимодействия: Тиоридазин намалява ефекта на гванетидин*. Токсичността на препарата нараства при едновременно приложение с епинефрин, литиеви соли, пропранолол, средства, потискащи ЦНС (вкл. алкохол).

Нежелани реакции: Тахикардия, сърдечни аритмии, паркинсонов синдром, акатизия, дистония, късна дискинезия, сънливост, констипация, фотосензивност, кожни обриви, менструални нарушения, болки в гръдните жлези, аменорея, галакторея, гинекомастия, промени в либидото, намаляване на т.м., гадене, повръщане, гастралгия, микционни смущения, разстройство в еякулацията, тремор, замаяност, безпокойство, повишена нервна възбуда, ксеростомия, агранулоцитоза (по-честа при жени в интервала от 4-та до 10-та седмица на терапията), холестатична жълтеница, изменения в корнеята и лещата, *пигментация на ретината*, замъглен визус. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тиоридазин, неговите съставки или кръстосана хиперсензитивност към други фенотиазини. Да се избягва при пациенти с тесногълна глаукома.

N05AD Бутирофенони

DROPERIDOL* – INN (ATC код: N01AD08) – инжекционен разтвор с концентрация 2,5 mg/ml в ампули по 2 ml (оп. 5 бр.), 10 ml (оп. по 5 и 50 бр.), 15 ml (оп. 50 бр.) и 20 ml (оп. 50 бр.). ▼ Дроперидол има $t_{1/2}$ 2,3 h и уринна екскреция 75%. ▲ Той проявява значителен антипсихотичен, антиеметичен и противошоков ефект. При венозно въвеждане неговите ефекти се проявяват след 2–3 min, на 10–12-ата минута достигат максимум, а към 30-ата минута са съвсем слаби и напълно отзвучават след 3–4 h. При i.m. приложение МПК на дроперидола се достига на 30-ата минута, а ефектите му продължават ≥ 4 h.

Показания: Остра психомоторна възбуда, халюцинации, алкохолни психози, повръщане, за премедикация; в комбинация с фентанил – за предизвикване на невролептична аналгезия и при постоперативни болки.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Като средство за премедикация дроперидолът се инжектира мускулно 30 min преди наркоза в доза 2,5–5 mg за *възрастни* в комбинация с 50–100 mcg фентанил и 0,5 mg атропин. За въвеждане в наркоза на *възрастни* обикновено се прилагат 5–12,5 mg дроперидол и 100–250 mcg фентанил бавно i.v. или под форма на капкова инфузия с 5% глюкоза. Понякога са необходими два пъти по-големи дози – 25 mg дроперидол и 0,5 mg фентанил. При *постоперативни болки* се прилагат мускулно 2,5–5 mg дроперидол и 50–100 mcg фентанил на *възрастни*. За подготовка на болните 30 min преди започване на болезнени диагностични инструментални изследвания се инжектират 2,5–5 mg дроперидол мускулно. За овладяване на шок при ОМИ и при болни с тежки стенокардни пристъпи се препоръчва венозно много бавно да се въведат 2,5–5 mg дроперидол и 100 mcg фентанил, разредени с 20 ml 5% глюкоза.

Взаимодействия: Дроперидол силно потенцира действие на аналгетичите, общите анестетици, хипнотиците, седативните лекарства, алкохола. В клиничната практика често се комбинира с фентанил.

Нежелани реакции: Приложен в по-високи дози (особено i.v.), дроперидол понижава артериалното налягане и потиска дишането. Повишена чувствителност към неговото действие имат пациенти, лекувани с АХЛ, ГКС, инсулин; болни с изразена атеросклероза, аритмии, СН. **Противопоказания:** ЕПН, повишена чувствителност към дроперидол.

HALOPERIDOL – INN (ATC код: N05AD01)

● **Haloperidol – Richter®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 1,5 mg (оп. 50 бр.). ● **Haloperidol Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 5 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ Халоперидол има T_{max} 2–6 h след орално приложение, $t_{1/2}$ 21 h, СПП 91% и уринна екскреция в непроменен вид 40%. Може да кумулира. ▲ Притежава *силен антипсихотичен и анксиолитичен ефект*, свързани с антагонизъм с DA в лимбичната система, централно алфа-адренолитично действие и други механизми. Още в ниски дози той блокира D_2 -рецепторите в пусковата зона и има *мощен антиеметичен ефект*. Периферното му вегетолитично действие е слабо, поради което дори във високи дози хипотензивният и атропиноподобните му НЛР са незначителни.

Показания: Психомоторна възбуда (особено при маниакални състояния), параноидна форма на шизофрения с доминиране на халюцинаторни явления, *психоорганичен синдром (мисловна разкъсаност и неадекватно поведение)*; делир от различен произход, протичащ с остра психосоматична симптоматика при възпалителни, травматични и други органични мозъчни увреждания, при чернодробни, бъбречни, белодробни и сърдечни заболявания, инфекциозни заболявания с фебрилитет и бактериална интоксикация, отравяния (вкл. алкохолни), недоимъчни състояния, хормонални нарушения; състояния на страх и напрежение; ажитирана и налудна депресия с дисфуричен афект; повръщане; болкови състояния (в комбинация с аналгетици).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) За овладяване на остра психомоторна възбуда при *възрастни* халоперидол се инжектира дълбоко мускулно в доза 2,5 до 5 mg. Ако е нужно, дозата може да се повтори през едночасови интервали или през 4 до 8-часови интервали, докато се постигне желателния ефект. МДД халоперидол за *възрастни* е 20 mg мускулно. За бързо овладяване на остри психози халоперидол може да се инжектира бавно венозно в доза 5 mg, която при необходимост се повтаря след 30 min. При гадене и повръщане се инжектира мускулно или се въвежда инфузионно венозно в доза 5 mg. При ПНВ обикновено лечението се провежда с половината ДД халоперидол, поради неговото забавено метаболизиране и повишен риск от ЕПН. След постигане на терапевтичен ефект се преминава към орална терапия (5–10 mg дневно, разделени на 2–3 приема). При по-слабо изразена психомоторна възбуда може да се започне направо с орална терапия в същата ДД – 5 до 10 mg. При болнични условия един курс на лечение с халоперидол продължава ≥ 4 мес., след което се преминава на продължителна поддържаща терапия при домашни условия. (2) На деца под 5 г. халоперидол се прилага орално в доза, равна на 1/4 от средната терапевтична доза за *възрастни*, а от 6 до 14 г. – 1/2 от същата доза за *възрастни*.

Нежелани реакции: Фотосенсибилизация на кожата, повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, паркинсонизъм, акатизия, манифестиране на латентен ЗД, безсъние (в случай на предозиране). **Противопоказания:** Паркинсонизъм, епилепсия, сърдечна декомпенсация, аритмия, тежко УБФ, ЗД, кома.

N05AE Индолони производни

LURASIDONE – INN (АТС код: N05AE05)

● **Latuda®** (Takeda Pharma A/S) – филм-таблетки по 18.5, 37 и 74 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Атипичен невролептик. Действа като антагонист на следните рецептори: α_1 -, α_2A - и α_2C -адренергични; D₁- и D₂-допаминергични; 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- и 5-HT₇-серотонинергични. Метаболизира се в черния дроб при участие на CYP3A4.

Показания: Шизофрения и депресивни епизоди, свързани с биполарно разстройство при *възрастни*. Повлиява благоприятно когнитивния и паметовия дефицит при шизофрения.

Приложение: Препоръчваната начална ДД лурасидон за *възрастни* е 37 mg по време на хранене. МДД е 180 mg.

Нежелани реакции: Слаба склонност към удължаване на QTc интервала, повишаване на т.м., рядко ЕПН, забавени рефлексии, отпадналост, болки в гърдите, дискомфорт.

SERTINDOLE – INN (АТС код: N05AE03)

● **Serdolect®** (H. Lundbeck A/S) – филм-таблетки 4 mg (оп. 30 бр.); филм-таблетки по 12 и 16 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Храната и съдържащите алуминиево-магнезиев хидроксид антиацитиди не влияят съществено върху чревната резорбция на сертиндол. Неговият T_{max} е 10 h, Vd след многократно дозиране е 20 l/kg, СПП 99,5% и t_{1/2} около 3 дни. Съществува умерена вариабилност между отделните индивиди, относно метаболизма на сертиндол. Това се дължи на полиморфизъм на ензима CYP2D6, метаболизиращ по-голямата част от продукта. Пациенти с дефицит CYP2D6 (които са около 10% от общата популация) имат клирънс на сертиндол с 1/2 до 1/3 по-малък от тези с екстензивен метаболизъм и плазмените концентрации на този антипсихотик са съответно 2 до 3 пъти по-високи. ▲ Сертиндол е атипичен антипсихотик с индолова структура. Той има балансиращо блокиращо действие по отношение на централните 5-HT₂-серотонинови и D₂-допаминови рецептори, но блокира също периферните α_1 -адренергични рецептори. Предимство на препарата е, че не повлиява съществено мускариновите и хистаминовите H₁-рецептори, а така също не променя серумните пролактинови нива въпреки допаминовата блокада.

Показания: За лечение на шизофрения при пациенти, показали непоносимост поне към един друг антипсихотик преди това.

Приложение: Сертиндолът се приема в 1 прием на ден, независимо от храненията. Началната ДД при всички пациенти е 4 mg. ДД се увеличава през 4–5-дневни интервали до достигане на оптимална ПД в границите на 12 до 20 g/24 h. МДД е 24 mg. Поради α_1 -блокиращото действие на препарата по време на началното титриране на дозата може да се проявят симптоми на ортостатична хипотензия. Рискът е по-голям, ако терапията стартира с 8 mg на ден. Сертиндолът е неподходящ за овладяване на спешни състояния при психотично възбудени болни, както и при пациенти със съпътстващо напреднало ССЗ. При необходимост от седирание, той може да се приема едновременно с бензодиазепини. По време на терапията е необходимо *ЕКГ мониториране*. Артериалното налягане на пациента трябва да бъде мониторирано в периода на титриране на ДД и в началната фаза на ПД. При намалена бъбречна функция сертиндолът се приема в стандартните дозировки. Фармакокинетиката му не се променя при хемодиализа. При пациенти с лека до УЧФ трябва по-бавно (през по-дълги интервали от време) да се титрира ДД и да се използва по-ниска ПД. Сертиндолът следва да се използва с повишено внимание при ПНВ. Безопасността и ефективността му при лица под 18 г. е неустановена. Сертиндолът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с гърчове. В случай на развитие на невролептичен малигнен синдром терапията незабавно се спира и се предприема адекватно лечение.

Нежелани реакции: Хипергликемия, замаяност, парестезии, синкоп, конвулсии, късни дискинезии, периферни отоци, torsade de pointes, ортостатична хипотензия, ринит и назална конгестия, диспнея, ксеростомия, абнормна еякулация, увеличаване на т.м., удължаване на QT интервала, единични еритроцити и левкоцити в урината. При рязко прекратяване лечението с антипсихотици се наблюдават остри симптоми на отнемане – гадене, повръщане, изпотяване, безсъние, психотични симптоми, разстройства на неволевите движения (акатизия, дистония, дискинезия). Затова се препоръчва постепенно преустановяване на приема. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствени продукти; тежка ЧН; хипокалиемия, хипермагнезиемия; застойна СН, сърдечна хипертрофия; аритмия, брадикардия под 50/min; пациенти с вроден удължен QT интервал (QTc >450 ms за мъжете и >470 ms при жените); лекарства, удължаващи QT интервала – някои ААП (хинидин, амиодарон, соталол), някои антипсихотици (напр. тиоридазин*), антихистамини (терфенадин*, астемизол*), хинолони (гатифлоксацин, моксифлоксацин), литий и др.; комедикация с ензимни инхибитори на CYP450 (кетоназол, итраконзол, еритромицин*, кларитромицин, телитромицин, индинавир, ритонавир, дилтиазем, верапамил и др); бременност, кърмене.

ZIPRASIDONE – INN (ATC код: N02AE04)

● **Zeldox®** (Pfizer Europe MA EEIG) – капсули 20 mg (оп. по 14, 30 и 56 бр.); стъклени флакони, съдържащи прах 20 mg за приготвяне на разтвор за i.m. инжектиране, плюс 1.2 ml разтворител в ампули (оп. 1 бр.). ● **Zipwell®** (Pfizer Europe MA EEIG) – капсули по 20, 40, 60 и 80 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Zisipra®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 40, 60 и 80 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Zixadox®** (Zentiva k.s.) – капсули по 20, 40, 60 и 80 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Zypsila®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули по 20, 40, 60 и 80 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ▼ При i.m. приложение бионаличността на zipразидон е 100%. МПК се достига 30–60 min след инжектиране на ЕД. Терминалният полуживот на препарата на третия ден от терапията достига 8–10 h, а СПП – над 99%. МПК при многократно орално приложение на zipразидон се измерва 6–8 h след приема. Абсолютната орална бионаличност на 20 mg zipразидон, приет с храната, е 60%. Резорбцията намалява с 50%, ако се приема на гладно. Средният терминален плазмен полуживот на препарата при р.о. приложение е 6,6 h, а СПП – над 99%. Оралната бионаличност на zipразидон може да достигне 100%, ако той се приема с храната. ▲ Препаратът *блокира по-силно серотониновите, отколкото допаминовите рецептори*.

Показания: Инжекционната форма е показана за бързо повлияване на ажитация у пациенти с шизофрения, като максималната продължителност на i.m. терапия е до 3 последователни дни. Оралната лекарствена форма на zipразидон е показана за продължително лечение на шизофрения.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Мускулно zipразидон се инжектира в доза от 10 до 20 mg. При необходимост, след 4 h може да се инжектират още 10 mg и след 2 h още 10 mg. МДД е zipразидон е 40 mg i.m. Ако ажитацията на пациента продължи повече от 3 дни, се преминава на дългосрочна орална терапия с препарата в доза до 80 mg два пъти на ден. Обикновено се започва с 40 mg/12 h. МДД zipразидон за възрастни е 160 mg р.о. ПД в повече случаи е 20 mg/12 h орално.

Взаимодействия: Предполага се, че zipразидон потенцира централните потискащите ефекти на редица невротропни лекарства и алкохола. В опити *in vitro* zipразидон е слаб инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Препаратът не повлиява фармакологичните ефекти на оралните хормонални контрацептиви и лития. Инхибиторът на CYP3A4 кетоназол увеличава плазмените концентрации на zipразидон с по-малко от 40%. Ензимният индуктор карбамазепин може да намали бионаличността на zipразидон с около 35%.

Нежелани реакции: След i.m. инжектиране понякога са наблюдавани болка в мястото на приложение, астения, главоболие, сомноленост, замаяване, ЕПН, афазия; мускулна ригидност тип "зъбчато колело", дистония, нарушения в съня, говорни нарушения; изпотяване; анорексия, ксеростомия, гадене, повръщане, диария, флатуленция; хипертензия/ортостатична хипотония, брадикардия, вазодилатация, тахикардия; грипоподобен синдром, миалгия, артралгия, жажда. При орално приложение се наблюдават подобни НЛР (с изключение на локалните реакции), но те са по-редки и по-леко изразени. При *предозиране* на zipразидон се описват следните основни симптоми: седация, забавен говор, транзиторна хипертензия (до 200/95 mm Hg); в отделни случаи – вцепняване, припадъци и дистония в областта на главата и врата, което може да създаде риск от аспирация при повръщане. *Няма специфичен антидот за Zipразидон*. Необходимо е мониториране на артериалното налягане и ЕКГ. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки; съществуващо удължаване на QT интервала; пресен ОМИ; декомпенсирана СН; комедикация с лекарства, удължаващи Q–T интервала, като ААП от клас IA и клас III, арсенов триоксид, тиоридазин*, пимозид*, моксифлоксацин, доласетрон, мефлокин*, шофиране; кърмене.

N05AF Тиоксантени

CHLORPROTHIXENE – INN (ATC код: N05AF03)

● **Chlorprothixen Zentiva®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 15 и 30 mg (оп. по 30 бр.). ▲ Хлорпротиксен има близка на фенотиазините структура и по-слаб в сравнение с хлорпромазин антипсихотичен ефект, дължащ се на блокиране на централните D₂-рецептори. Освен това блокира алфа-адренергичните рецептори; потиска освобождаването на повечето хипоталамични и аденохипофизни хормони; повишава серумните нива на полактин. Има добре изразен психоседативен и антиеметичен ефект.

Показания: Шизофрения и маниен епизод на биполарно разстройство; тежки поведенчески разстройства, свързани с агресивност и възбуда, потиснатост и напрегнатост или безпокойство при органични мозъчни лезии; сериозни нарушения в поведението при деца (предимно с доминиращо психомоторно безпокойство), резистентни на друга

терапия; безсъние, не повлияващо се от обичайната терапия, особено в случаите на ранно събуждане; в гериатрията при безпокойство, агресивност, страх, раздразнителност, нарушения в поведението и съня.

Вероятна рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение (1) При възрастни пациенти с шизофрения и мания началната ДД хлорпотиксен е 50 до 100 mg. Тя постепенно се повишава до достигане на оптимална ДД (300 mg). МДД е 1200 mg, а ПД варира от 100 до 200 mg. При ПНВ ДД се движи в границите от 15 до 90 mg. ДД се разделя на 2 или 4 еднократни орални приема по време на хранене. При безсъние се назначават по 15 до 30 mg хлорпотиксен вечер 1 h преди лягане. **(2)** При деца ДД хлорпотиксен е от 0,5 до 2 mg/kg.

Нежелани реакции: Световъртеж, отпадналост, тахикардия, артериална хипотония, ксеростомия, ЕПН (рядко), неутропения, чернодробни нарушения, фотосенсибилизация на кожата.

FLUPENTIXOL – INN (АТС код: N05AF01)

●**Fluanxol®** (Lundbeck Export A/S) – обвити таблетки 0.5 mg (оп. 100 бр.). ●**Fluanxol Depot®** (Lundbeck Export A/S) – инжекционен разтвор, съдържащ Flupentixol Decanoate 20 mg/1 ml в стъклена ампула (оп. 10 бр.). Антипсихотичният ефект на флупентиксол е недостатъчно силен за овладяване на остра психомоторна възбуда.

Показания: Шизофрения (благоприятно повлиява аутизма, негативизма, потиснатото настроение, липсата на инициативност); депресия, вкл. тревожност, астения; хронични невротични разстройства, протичащи с тревожност и депресивност; психосоматични разстройства с астения.

Приложение: Началната орална доза флупентиксол за възрастни при *шизофрения* е 1 mg/8 h. През 2–3 дни ДД се увеличава с 1 mg до постигане на терапевтичен ефект. МДД за възрастни е 12 mg p.o., а ПД е 3–4 mg дневно. Най-често след стабилизиране на състоянието лечението продължава с Fluanxol depot (20–40 mg i.m. през 2–4 седмици). При *сенилни психози* (парафренни форми) лечението започва с 0,5 mg/8 h. Терапевтичен ефект се постига обикновено при 3 mg/24 h. ПД е 1–1,5 mg/24 h. При *неврастения* препаратът се прилага отначало в доза 0.5 mg 2–3 пъти на ден, а след това дозата постепенно се увеличава до 3–6 mg дневно p.o. При *олигофрения* началната доза е същата. Тя постепенно се увеличава до 4 mg/24 h p.o., след което се запазва като ПД.

Нежелани реакции: Преходни разстройства в съня, ЕПН. **Противопоказания:** Остра психомоторна възбуда; бременност; отравяне с алкохол, хипнотици, морфиномиметици; повишена чувствителност към тиоксантени или някое от помощните вещества (лактоза, сукроза).

ZUCLOPENTHIXOL – INN (АТС код: N05AF05)

●**Clopixol®** (Lundbeck Export A/S) – таблетки 10 mg (оп. 100 бр.). ●**Clopixol Acuphase®** (Lundbeck H & Co) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml и 100 mg/2 ml (оп. по 5 бр.). ●**Clopixol Depot®** (Lundbeck Export A/G) – инжекционен разтвор по 200 mg/1 ml и 100 mg/0,5 ml (оп. по 10 бр.). ▲ Представява тиоксантенов невротептик с подобна на хлорпотиксен антипсихотична активност.

Показания: Шизофрения и други психози, протичащи с враждебно и агресивно поведение.

Приложение: Орално Clopixol се предписва по 20–50 mg на ден. Clopixol Acuphase се инжектира мускулно през три дни в доза 100 mg. Clopixol Depot има продължителен антипсихотичен ефект и се инжектира мускулно в доза 200 mg през 2–4 седмици.

Взаимодействия: Препаратът намалява антихипертензивните ефекти на клонидин и гванетидин*. При комедикация с леводопа и адреномиметици цуклопентиксол може да предизвика тахикардия и хипертонични кризи.

Нежелани реакции: Паркинсонизъм, сънливост, атропиноподобни НЛР, аменорея, галакторея, отслабване на либидото.

N05AG Дифенилбутилпиперидини

PIMOZIDE* – INN (АТС код: N05AG02)

PENFLURIDOL* – INN (АТС код: N05AG03)

N05AH Диазепини, оксазепини и тиазепини

CLOZAPINE – INN (АТС код: N05AH02)

●**Excloza®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – таблетки по 25 и 100 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ●**Leponex®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки по 25 и 100 mg (оп. по 50 бр.). ●**Xenopal®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки по 25 и 100 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Представява *дибензодиазепинов невротептик*. Блокира предимно D₄-допамиnergичните рецептори, поради което не повлиява съществено хипоталамохипофизалните и нигростриалните неврони, богати на D₂-рецептори. Освен това блокира 5-HT₂-, M-холино-, α₁-адрено- и H₁-рецепторите.

Показания: Резистентни форми на шизофрения (не повлияващи се от конвенционална терапия); при силно изразени НЛР на други невротептици; болни от шизофрения или шизоафективни разстройства, за които се преценява, че са изложени на хроничен суициден риск въз основа на анамnestични данни или скорошно клинично състояние („суицидното поведение се отнася към действията на пациента, които го излагат на висок опасност от смъртен риск“); хънтингтонова хорея.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната доза клозапин за възрастни е 25 mg орално 1–2 пъти на ден. Постепенно в продължение на 14 дни ДД се повишава до 450 mg. МДД за възрастни е 900 mg. ПД е 25–200 mg/24 h (приема се еднократно вечер).

Нежелани реакции: С честота >10% – тахикардия, ортостатична хипотония, фебрилитет, главоболие, замаяност, запек, повръщане, надаване на телло; 1–10% – ЕКГ-промени, акатизия, абдоминален дискомфорт, ксеростомия, замъглено виждане; <1% – безсъние, гърчове, късна дискинезия, дизурия, импотенция, *агранулоцитоза*, еозинофилия, гранулоцитопения, левкопения, тромбоцитопения, ригидност на скелетната мускулатура, тремор. При *предозиране* на клозапин се наблюдават тахикардия, аритмия, хиперсаливация, промени в съзнанието, хипотензия, дихателна депресия. Те налагат лечение с фенитоин, централни М-холинолитичи, диазепам. **Противопоказания:** Нарушения в хемопоезата, левкоцити $\leq 35\,000\text{ mm}^3$, терапия с хлорамфеникол и други миелотоксични лекарства, остро алкохолно отравяне, кома, ДХП, паркинсонизъм.

LOXAPINE – INN (АТС код: N05AE01)

● **Adasuve**[®] (Teva GmbH) – прах за инхалация в портативен инхалатор, освобождаващ съответно по 4,5 и 9,1 mg субстанция (оп. по 1 бр.). ▲ Блокер на 5-HT₂-серотониновите и DA₄-допаминовите рецептори в ЦНС.

Показания: Умерено изразена възбуда, свързана с шизофрения или биполарно разстройство.

Приложение: Препоръчаната начална инхалаторна доза е 9,1 mg (при слаба поносимост се започва с 4,5 mg). При недостатъчна ефективност и добра поносимост може след 2 h да се инхалират още 9,1 mg локсапин. Пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на 1 h след инхалиране на всяка доза.

Нежелани реакции: Бронхоспазм (изискващ спешна терапия с бързо, но краткодействащ бета-2-адреномиметик), седация, сънливост, замаяност.

OLANZAPINE – INN (АТС код: N05AH03)

● **Aedon**[®] (G.L. Pharma GmbH) – ородиспергиращи се таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Alonzap**[®] („Чайкафарма“ АД) – обвити таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Alonzap ODT**[®] („Чайкафарма“ АД) – ородиспергиращи се таблетки по 5 и 10 mg (оп. 30 бр.). ● **Bloonis**[®] (Санофи – Авестис България ЕООД) – филм-таблетки 15 mg (оп. по 14, 28, 35, 56 и 70 бр.). ● **Egolanza**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 5, 7.5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Ilropia**[®] (Неола Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 5, 7.5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28 бр.). ● **Lapozan**[®] (Medochemie Ltd) – ородиспергиращи се таблетки по 5, 10 и 15 mg и филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Lazapix**[®] (Софарма АД) – филмирани таблетки 5 и 10 mg (оп. по 7, 28, 35, 56 и 70 бр.). ● **Nykob**[®] (Alvogen IPCo S.ar.l.) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 28, 30 и 56 бр.). ● **Olanzapine Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – обвити таблетки по 2.5, 5, 7.5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28, 30, 35, 56 и 70 бр.). ● **Olanzapin Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки по 2.5, 5, 7.5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 70 бр.). ● **Olanzapine Egis**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – диспергиращи се в устата таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Olanzapine GSK**[®] (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – диспергиращи се в таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30, 35, 56 и 70 бр.). ● **Olanzapine Medana**[®] (Medana Pharma SA) – обвити таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 6 и 30 бр.). ● **Olanzapine Nolib**[®] (Laboratorios Lesvi S.L.) – обвити таблетки по 2.5, 5, 7.5 и 10 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Olanzapine Polpharma**[®] (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – диспергиращи се в устата таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Olanzapine Sanovel**[®] (Sanovel Holding B.V.) – обвити таблетки по 5, 7.5 и 10 mg (оп. по 28, 35, 56 и 70 бр.). ● **Olanzapine Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – обвити таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 28, 56, 60 и 84 бр.). ● **Olfrex**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – обвити таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Olstadryn**[®] (Stada Arzneimittel AG) – обвити таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Parnassan**[®] (Gedeon Richter PLC) – обвити таблетки по 15 и 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Zapilux**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 25, 50, 56 и 60 бр.). ● **Zolafren**[®] (Adamed Sp. Z.o.o.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Zolaswift**[®] (Zaklad Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.) – диспергиращи се в устата таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 5 и 60 бр.). ● **Zyprexa**[®] (Eli Lilly Export S.A., Geneva) – обвити таблетки по 5 mg (оп. 28 бр.), 10 mg (оп. по 7, 28 и 56 бр.); 15 mg (оп. 28 бр.) и 20 mg (оп. 28 бр.); таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.); прахообразна субстанция 10 mg в ампули (оп. по 1 и 10 бр.). ▼ Оланзапин има добра чревна резорбция, T_{max} 6 h, СПП 93% и t_{1/2} средно 30 h. Метаболизира се в черния дроб при участие на CYP1A2 и 2D6. Той и неговите метаболити се екскретират с урината (около 57%) и фекалиите (30%). Плазменият клирънс на препарата е 25 l/h. При жени той е с 30% по-нисък в сравнение мъжете, а у пушачи е с 40% по-висок, отколкото у непушачи. Това обаче не налага промяна в ДД. След прилагане на еднакви ЕД оланзапин плазмените му концентрации при мускулно приложение са няколко пъти по-високи в сравнение с р.о. апликация. ▲ Невролептичният ефект на оланзапин се дължи главно на блокиране на 5-HT₂-рецепторите и сравнително по-малко – на D₂-рецепторите.

Показания. Оланзапин е подходящ за поддържане на добрия клиничен резултата при пациенти с успешно първоначално антишизофрено лечение. Той е показан още за профилактика и лечение на умерени до тежки манични епизоди при биполарни разстройства.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Орално оланзапин се прилага в ДД 5–10 mg в 1 прием. МДД за възрастни е 20 mg р.о. (2) Мускулно той се инжектира в доза 5–10 mg. В зависимост от клиничния ефект 2 h след първата инжекция може да се направи втора от 5 до 10 mg. МДД оланзапин i.m. е 20 mg. Субстанцията във флаконите за i.m. инжектиране се разтваря с апиrogenна вода за инжекции, така че да се получи разтвор с концентрация 5 mg/ml. Разтворите се приготвят *ex tempore* и трябва да се инжектират най-късно до 1 h след това.

Предупреждение: Мета-анализите на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изследвания с препаратите рисперидон и оланзапин при ПНВ с психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция, показват повишен риск от мозъчно-съдови усложнения и увеличен леталитет съответно 3 и 2 пъти повече в сравнение с плацебо.

Нежелани реакции: Рядко – ЕПН, акатизия (непоседливост), ортостатична хипотония, галакторея, гинекомастия, увеличаване на т.м.; гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата; ПНВ с психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция.

QUETIAPINE – INN (АТС код: N05AH04)

● **Aquetiapine**[®] (Аквехим АД) – филмирани таблетки по 25, 100 и 200 mg (оп. по 6, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Brevenox**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 25, 100, 150 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 150 и 180 бр.). ● **CentroQueen**[®] („Чайкафарма“ АД) – филмирани таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 30 бр.). ● **Hedonin**[®] (G.L. Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 25, 100 и 200 mg (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Kelept Retard**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване по 150, 200 и 300 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Ketiap**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – филмирани таблетки 25 mg (оп. 30 бр.); филмирани таблетки по 100, 200 и 300 mg (оп. по 60 и 90 бр.). ● **Kvelux**[®] (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 100, 200 и 500 бр.). ● **Kvelux XR**[®] (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки с удължено освобождаване по 50, 200 и 400 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 60 и 120 бр.). ● **Kventiax**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 25, 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Kventiax SR**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване по 150, 200 и 300 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Nantariid**[®] (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки по 25, 100, 200 и 300 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Qualis**[®] (Алапис България ЕООД) – филмирани таблетки по 25, 100, 200, 300 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Quetiagen**[®] (Generics Ltd) – филмирани таблетки по 25, 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60, 84, 90 и 100 бр.). ● **Quetiapine Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 25, 100, 200 и 300 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60, 84, 90 и 100 бр.); таблетки с удължено освобождаване по 50, 150, 200, 300 и 400 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Quetiapine Lambda**[®] (Lambada Therapeutic Ltd) – таблетки по 200, 300 и 400 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Quetiapine Pharmathen**[®] (Pharmathen S.A.) – таблетки с удължено освобождаване по 50, 150, 200, 300 и 400 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Quetiapine Teva XR**[®] (Teva Pharma B.V.) – таблетки с удължено освобождаване по 50, 150, 200, 300 и 400 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Seroquel**[®] (AstraZeneca Ltd., UK) – филм-таблетки по 25, 100 и 200 mg (оп. по 60 бр.). ● **Serotiapine**^{*} (Софарма АД) – филмирани таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Setinin**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 25, 100, 150, 200 и 300 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Sofrel**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – филм-таблетки по 25 mg (оп. по 10 и 20 бр.), 100 mg (по 10, 30, 60 и 90 бр.), 150 mg (по 10, 30, 60 и 90 бр.), 200 mg (оп. по 60 и 90 бр.) и 300 mg (оп. по 60 и 90 бр.). ● **Tevaquel**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Tevaquel XR**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки с удължено освобождаване по 50, 100, 200 и 300 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ▲ Заедно с клозапин и оланзапин кветиапин се отнася към групата на *атипичните антипсихотици*, за които е характерно по-силно изразеното блокиране на 5-HT₂-рецепторите в сравнение с D₂-рецепторите. *Независимо от сравнително по-слабото си D₂-блокиращо действие атипичните невролептици имат по-силен афинитет по отношение на D₂-рецепторите в лимбичната система (което обуславя техния антипсихотичен ефект) и значително по-слаб ефект спрямо същите рецептори в нигростриалната система (което обяснява слабите им ЕРН).* Кветиапин има слабо блокиращо действие още върху централните D₁-, α₁- и H₁-рецептори.

Показания: Шизофрения; умерени до тежки манийни епизоди; големи депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство; за предотвратяване на рецидивите при пациенти със стабилна шизофрения. Кветиапин не предотвратява рецидивите (манийни, депресивни или смесени епизоди) при биполарно разстройство.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Приема се два пъти на ден. Лечението започва със следните ДД: I ден – 50 mg, II ден – 100 mg, III ден – 200 mg и от IV ден – по 300 mg. МДД кветиапин за възрастни е 750 mg. При ПНВ или с УЧФ се използват по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Ксеростомия, ринит, констипация или диария, повишаване на т.м., ортостатична хипотония, преходна левкопения и/или тромбоцитопения.

N05AL Бензамиди

AMISULPRIDE – INN (АТС код: N05AL05)

● **Alonet**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Amisulgen**[®] (Generics Ltd) – таблетки по 50, 100, 200 и 400 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Medosulpide**[®] (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Paxiprid**[®] („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Solian**[®] (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки 100 mg (оп. по 10 и 30 бр.) и филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Амисулприд има два абсорбционни пика – 1 h и 3 до 4 h, след р.о. приложение. Пероралната му бионаличност е 48%, t_{1/2} 12 h, а уринната екскреция в непроменен вид – 50%. ▲ Амисулприд представлява *субституиран бензамид*. Отнася към *невролептиците от II поколение*. Отличава се с висок афинитет към D₂- и D₃-допаминергичните рецептори и незначителен спрямо D₁-, D₄- и D₅-рецепторите. Не повлиява серотонинергичните, алфа-адренергичните, H₁-хистаминергичните и M-холинергичните рецептори в централната и периферната нервна система.

Показания: Остри и хронични *шизофренни психози* с преобладаване на позитивната симптоматика (налудности, халюцинации, разстройства в мисленето) и/или негативната симптоматика (апатия, емоционално изравняване, емоционална дистанцираност, оттегляне от социални дейности). Клинични изследвания показват неговия лечебен ефект

и при *дистимия*, което вероятно е свързано с наличието на известна *антидепресивна активност*. Амисулприд притежава терапевтичен потенциал и при синдрома на хроничната умора (*chronic fatigue syndrome*).

Приложение: Препоръчаните орални ДД при шизофрения у *възрастни пациенти* с превалиране на позитивната симптоматика обикновено варират от 400 до 800 mg. При шизофрения с превалиране на негативната симптоматика са достатъчни по-ниски дози – 100 mg/24 h. При УБФ значително се понижава клирънс на амисулприд и се удължава неговия елиминационен полуживот. При КК от 30 до 60 ml/min ДД на препаратa се намалява с 50%, а при КК от 10 до 30 ml/min – с 33%.

Взаимодействия: Амисулприд потенцира централното потискащо действие на етанола.

Нежелани реакции: Безсъние и възбуда в 5% до 10% от случаите; по-рядко (в около 2%) – седация, сънливост, намаляване концентрацията на вниманието и затрудняване работа с машини, констипация, гадене, повръщане, ксеростомия. По-редки НЛР: загуба на т.м., остра дистония, късна дискинезия, хипотензия, брадикардия, удължаване на Q-T интервала, хиперпролактинемия (манифестираща се често с галакторея, гинекомастия, напрежение и болезненност в гръдните жлези, аменорея), понижаване на гърчовия праг, паркинсонизъм. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Амисулприд или неговите съставки; бременност, лактация; пролактин-зависим тумор; феохромоцитом.

LEVOSULPIRIDE – INN (АТС код: N05AL07)

● **Levide®** (Medochemi Ltd) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). ▲ Левосулприд е L-изомер на сулприд с *антидепресивен и антишизофренен ефект*. При депресивни състояния се прилага в по-ниски дози от тези при шизофрения. В сравнение със сулприд той има значителен *прокинетилен ефект* и е показал терапевтичен ефект при функционални диспепсии. При хронична хипергликемия намалява подвижността на стомаха и жлъчния мехур. Нормализирането на тяхната подвижност при терапия с левосулприд води до добър контрол на гликемията.

Показания: Ендогенна и реактивна депресия; соматоформни нарушения; остра и хронична шизофрения.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На *възрастни* с остри форми на психически разстройства левосулприд се прилага орално в доза 100 mg 2 до 3 пъти на ден. ПД е 3 таблетки от 50 mg на ден. ДД трябва да се понижава постепенно.

Взаимодействия: Антихолинергичните лекарства и опиоидните аналгетици потискат ефекта на левосулприд върху СЧТ. Левосулприд засилва действието на АХЛ.

Предупреждения и предпазни мерки: По време на лечение със сулприд са наблюдавани симптоми, които могат да завършат фатално. Те се проявяват с висока температура, схващане на мускулите, обездвижване, сърдечна аритмия, хипертензия, изпотяване, промени в съзнанието, които могат да прогресират до безсъзнание. В такива случаи левосулприд незабавно се спира и се провежда интензивна терапия. При необходимост от повторно лечение с левосулприд, пациентът трябва да бъде под постоянен контрол. Следва да се избягва едновременната консумация на алкохол. При придружаваща болест на Паркинсон съществува риск от влошаване на това заболяване. Левосулприд удължава реакционното време и трябва да се избягва по време на шофиране и работа с машини без опора. Антихолинергичните лекарства и морфиномиметиците потискат неговия ефект върху СЧТ. Левосулприд засилва действието на АХЛ.

Нежелани реакции: Скованост и смущения в координацията на движенията; много рядко – психомоторна възбуда, цефалгия, безсъние, сънливост, обърканост, замаяност; вегетативни НЛР (аритмия, тахикардия, промени в артериалното налягане), алергични реакции; в единични случаи – увеличаване на т.м. при продължително лечение; аменорея, гинекомастия, галакторея, обратими промени в либидото; гадене, ксеростомия, диария/запек. **Противопоказания:** Феохромоцитом, повишена чувствителност към левосулприд; епилепсия, психични разстройства и маниакалната фаза на циклофрения; злокачествени неоплазми на гръдите; бременност, кърмене; деца преди пубертета; комедикация с антипаркинсонови лекарства (вкл. леводопа); СЧ кръвоизливи, илеус или чревна перфорация.

SULPIRIDE – INN (АТС код: N05AL01)

● **Eglonyl®** (Alkaloid AD) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. 30 бр.); капсули 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Eglonyl forte®** (Alkaloid AD) – таблетки 200 mg (оп. 12 бр.). ▼ Резорбира се в СЧТ. Има $t_{1/2}$ 8–30 h. Излъчва се с урината в 50–70%, а останалата част – с фекалиите. Няма активни метаболити. ▲ Сулприд съчетава антишизофренна и анксиолитична активност със сравнително слаби ЕПН.

Показания: Реактивни психози с астенична симптоматика, шизофрения, вегетативни смущения, световъртеж, нистагъм, мигрена, *epuresis postura*, язвена болест.

Приложение: Обичайните дози сулприд за възрастни са 100 mg 2–3 пъти на ден, а при деца – 5 mg/kg/24 h *орално или мускулно*. МДД сулприд орално за възрастни е 1,6 g, а МДД мускулно е 800 mg. При изостряне на язвена болест сулприд се инжектира мускулно по 100 mg/24 h в продължение на 10–14 дни. При световъртеж и мигрена се назначава орално по 50 mg/8 h в продължение на 12–14 дни.

Нежелани реакции: Седация, сънливост; ЕПН (рядко или при свръхдозирание), импотентност, фригидност, аменорея, гинекомастия и галакторея, хиперпролактинемия; повишаване на т.м. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към сулприд; феохромоцитом; управление на МПС или работа с машини без опора; порфирия.

TIAPIRIDE – INN (АТС код: N05AL03)

● **Tiapride Elit®** ("Елит Медикъл" АД) – таблетки 100 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ▼ Има висока (около 75%) орална бионаличност при прием с храна. Елиминационният му полуживот е 5,3 h. С урината се екскретира 70% от приетата доза. ▲ Тиаприд блокира предимно D₂-допаминергичните рецептори и така осъществява антидискинетичния си потенциал.

Показания: Дискинезия и двигателни нарушения при болест на Huntington, ранна дискинезия, тардивна дискинезия; психомоторни нарушения при хроничен алкохолизъм или в старческа възраст.

Предполагаема рискова категория за бременност: D.

Приложение: Тиаприд се приема орално (за предпочитане по време на хранене), като ДД обикновено се разделя на 3 отделни ЕД. (1) ДД при възрастни и деца ≥ 12 г. с ранна дискинезия е 150 до 400 mg; забавена дискинезия – 300 до 800 mg и болест на Huntington – от 300 до 1200 mg (разделени в 3 до 5 ЕД). (2) ДД тиаприд при психомоторни нарушения в старческа възраст варира от 200 до 400 mg. (3) При психомоторни нарушения, свързани с алкохолизъм ДД е от 300 до 400 mg. (4) При КК от 50 до 80 ml/min ДД тиаприд се намалява с 25%, при КК от 10 до 50 ml/min тя се редуцира с 50% и под 10 ml/min – със 75% в сравнение с обичайната ДД. Не е необходима адаптация на ДД тиаприд при УЧФ.

Нежелани реакции: Отпадналост, сънливост, апатия, главоболие, хиперсаливация, паркинсонизъм, хипертония, повишаване на т.м., аменорея, галакторея, болки в гърдите, импотенция, камерни аритмии, ВТЕ, постурална хипотония.

Противопоказания: Повишена чувствителност към тиаприд, съпътстващи пролактин-зависими тумори (аденохипофизарен пролактином, РМЖ), феохромоцитом, комедикация с допаминергични средства (леводопа и др.).

N05AN Литиеви препарати

LITHIUM* – INN (АТС код: N05AN01)

● **Lithium carbonate** – таблетки 300 mg (оп. 80 бр.). ▼ Има T_{max} от 30 до 120 min и $t_{1/2}$ от 18 до 24 h, който при УБФ или ПНВ се увеличава до 38 h. Не се метаболизира и не се свързва с плазмените протеини. Излъчва се непроменен предимно с урината (от 90% до 98%), млякото, потта, фекалиите. В млякото концентрацията на литиеви йони достига от 35 до 50% от тази в майчината плазма. ▲ Потиска хидролизата на инозитолмонофосфата, засилва обмяната на серотонин и увеличава усвояването на NA в невроните на главния мозък. Блокира мембранните Na^+/K^+ и Ca^{2+} -аденозинтрифосфатази в централномозъчните неврони. Стимулира аденилатциклазата. Литиевият карбонат *отстранява острите маниакални пристъпи* у психично болните, без да предотвратява афектните пристъпи. Неговата ТПК е 0.8–1.2 mmol/l. Терапевтичният ефект се развива в продължение на 2–3 седмици, тъй като клетките на ЦНС се насищат бавно с литиеви йони.

Показания: Профилактика на мания при биполарно разстройство.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Използват се капсули по 300 mg и таблетки (с контролирано освобождаване) по 450 mg. (1) При възрастни с НБФ обикновено терапевтичната ДД литиев карбонат варира от 600 до 1200 mg орално след хранене, разделена на 3 или 4 ЕД. МДД литиев карбонат за възрастни е 2400 mg, а максимално допустимата плазмена концентрация на литий е 1.6 mmol/l. Когато тя бъде достигната, ДД трябва да се понижи на 600 mg. ПД е 300 mg/24 h, с която литиевата плазмена концентрация се поддържа в границите на 0.5–1 mmol/l. Плазмените нива на литий в началото на лечението се контролират всяка седмица, а по-късно един път на 2–4 седмици. (2) На деца от 6 до 12 г. се предписва орално в ДД от 15 до 60 mg/kg, разделена в 3 до 4 еднократни приема. МДД литий за деца не трябва да превишава терапевтичната ДД за възрастни.

Взаимодействия: При едновременно приложение с метилксантини (аминофилин, теофилин, кофеин, респ. консумация на кафе или кофеинсъдържащи напитки) ефектът на лития отслабва. Литият понижава стойностите на пикочната киселина в кръвта. Той повишава ефектите на средствата, потискащи ЦНС и йодните соли (засилва хипотиреоидния ефект на последните). Литият повишава токсичността на тиазидните диуретици (чиито ДД трябва да се намалят с 30%), халоперидола, фенотиазиновите невролептици, нервно-мускулните блокери, карбамазепина, флуоксетина, АСЕ инхибиторите.

Нежелани реакции: Гастралгия (поради локален дразнещ ефект), повръщане, диария. При плазмена концентрация на литий >1.6 mmol/l – мускулна слабост, тремор, адинамия, сънливост, аритмия, колапс. При плазмена концентрация 2 mmol/l приемането на препарата се прекратява за около две денонощия, след което се продължава с по-ниски дози. Около 50–100% от приложената ДД литий се отделя чрез хемодиализа. *Литиевият карбонат*, прилаган през първия триместър, може да предизвика вродени малформации при 19% от случаите. От тях най-чести са СС дефекти, вкл. синдрома на Ebstein и гуша. При перинатално приложение литият може да предизвика у новороденото летаргия, хипотония, недостатъчно хранене, хипотиреоидизъм, гуша, нефрогенен diabetes insipidus. **Противопоказания:** Сърдечна декомпенсация, аритмия, тежко УБФ, деца <12 г.

N05AX Други антипсихотици

ARIPIRAZOLE – INN (АТС код: N05AX12)

● **Abilify®** (Bristol-Mayers Squibb) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Abilify Maintena®** (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd) – прах 300 mg и разтворител 2 ml за приготвяне на инжекционна суспензия с удължено освобождаване във флакони (оп. по 1 бр.); прах 400 mg и разтворител 2 ml за приготвяне на инжекционна суспензия с удължено освобождаване във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Abizol®** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки по 10, 15 и 30 mg (оп. по 28 бр.). ● **Aricogan®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки 15 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Aripipa®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки 15 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Aripiprazole Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Aripiprazole Alvogen®** (Alvogen IP Co S.àr.l.) – таблетки по 5, 10 и 15 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Aripiprazole Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Aripiprazole Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 15 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Aripiprazol**

Pharmathen® (Pharmathen S.A.) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). **•Arisppa®** (Focus Care Pharmaceuticals B.V.) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). **•Explemed®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 2, 14, 56 и 84 бр.). **•Explemed Rapid®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – ородисперсibilни таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 2, 14, 56 и 84 бр.). **•Lemilvo®** (Actavis Group PTC ehf.) – диспергиращи се в устата таблетки 15 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.); перорален разтвор 1 mg/ml в бутилка по 150 ml оп. 1 бр.). **•Neorip®** (MC Фарма АД) – таблетки 15 mg (оп. 28 бр.). **•Restigulin®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки по 5, 10, 15 и 30 mg (оп. по 28, 30 и 60 бр.). **•Zykalor®** (Medochemie Ltd) – таблетки по 10 и 15 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.).
▼ Арипипразол се резорбира добре при р.о. апликация, като МПК се достига след 3–5 h. Оралната му бионаличност е висока (87%); богатата на мазнини храна не я повлиява. Арипипразол се разпределя в целия организъм. Има Vd 4,9 l/kg и СПП 99%. Част от препаратa се метаболизира в черния дроб при участие на CYP3A4 и CYP2D6. Един от метаболитите му – дехидроарипипразол, е фармакологично активен. Тоталният телесен клирънс на продукта е 0,7 ml/kg/min. С урината в непроменен вид се екскретира под 1% от приетата доза, а с фекалиите – 18%. Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката на арипипразол в зависимост от възрастта, пола, расата, функцията на черния дроб и бъбреците, както и у пушачи. **▲** Предполага се, че антишизофрeнният ефект на арипипразол се дължи на комбинация от частичен антагонизъм с D₂-допамновите, 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-серотониновите рецептори в ЦНС. Освен това в по-слаба степен той блокира D₄-допаминовите, 5-HT₇-серотониновите, α₁-адренергичните и H₁-хистаминергичните рецептори.

Показания: Шизофрения.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Препоръчваната начална и ПД орална доза арипипразол е 15 mg един път на ден, независимо от храненето, а МДД е 30 mg. (2) Abilify Maintena се инжектира мускулно в доза от 300 до 400 mg един път месечно като ПД вместо ежедневните орални приеми.

Взаимодействия: Поради α₁-блокиращото си действие арипипразолът може да засили ефекта на АХЛ. Алкохолът засилва централният депресивен ефект на препаратa. Антисекреторните лекарства (протонни инхибитори и др.) забавят скоростта на чревната резорбция на арипипразол, но не и неговата орална бионаличност. При комедикация с мощните ензимни инхибитори хинидин, кетоназол, итраконазол, протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир) и други ДД арипипразол трябва да се намали. При едновременно приложение с мощни ензимни индуктори на CYP3A4 като карбамазепин, рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон*, ефавиренц, невирапин, фитопрепарати на жълтия кантарион и други ДД арипипразол трябва да бъде повишена, понякога – удвоена.

Нежелани реакции: Объркване, безсъние, непоседливост (акатизия), сънливост, тремор; замъглено виждане; тахикардия, ортостатична хипотензия; повдигане, повръщане, диспепсия, запек; главоболие, астения; много рядко – паркинсонизъм, дистония, гърчове, невролептичен малигнен синдром, преходно повишение на КФК, в единични случаи – развитие на потенциално фаталния *невролептичен малигнен синдром*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към арипипразол или някое от помощните вещества (лактоза, царевично нишесте, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, железен оксид), пациенти <18 г.

PALIPERIDONE – INN (ATC код: N05AX13)

•Paliperidone Janssen® (Janssen-Cilag International NV) – инжекционни суспензии с удължено освобождаване съответно по 25 mg/0.5 ml, 50 mg/0.5 ml, 75 mg/1 ml, 100 mg/1 ml и 150 mg/2.5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). **•Xeplion®** (Janssen-Cilag International NV) – инжекционни суспензии с удължено освобождаване съответно по 25, 50, 75, 100 и 150 mg в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр. с 2 игли). **▲ Атипичен невролептик, фармакологично активен метаболит на рисперидон** (вж. по-долу) с антишизофрeнна активност.

Показания: Поддържаща терапия на възрастни болни с шизофрения, стабилизирани с палиперидон или рисперидон.

Приложение: Инжектира се i.m. в горната част на рамото или глутеалната област през интервали от 28 дни, но след начален период на титриране на дозата. ПД варира от 50 до 150 mg/28 дни.

Нежелани реакции: Главоболие, тахикардия, седация или безсъние, кашлица, ЕПН, ортостатична хипотензия, загуба на т.м., удължаване на QT интервала, предсърдно мъждене, *дисгеузия* (*нарушения на вкуса*), хипогликемия, мания, задръжка на урина, алопеция, хипотермия, жълтеница, илеус, фотосенсибилизация.

RISPERIDONE – INN (ATC код: N05AX08)

•Leptodon® (Софарма АД) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 10 и 30 бр.). **•Medorisper®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 20 и 30 бр.). **•Neorisp®** (Нео Балканика ЕООД) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 20 бр.). **•Resperon®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 1, 2 и 3 mg (оп. по 10 и 20 бр.). **•Rileptid®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 20 и 60 бр.). **•Risperidon Generics®** (Generics Ltd) – ородисперсibilни таблетки по 0.5, 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 10, 14, 28, 28, 30 и 56 бр.). **•Rispolept®** (Janssen Pharmaceutica N.V.) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 20 бр.). **•Rispolept Consta®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – флакони, съдържащи по 25, 37.5 и 50 mg прах за приготвяне на инжекционен разтвор с *двуседмичен депо-ефект*, плюс 2 ml разтворител в предварителна напълнена спринцовка и 3 игли (оп. по 1 бр.). **•Rispolux®** (Sandoz GmbH) – филм-таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). **•Rissar®** („Алкалоид“ ЕООД) – филм-таблетки по 1, 2 и 3 mg (оп. по 10 и 20 бр.). **•Risset®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). **•Ronydal®** (Ромстру Трейдинг ЕООД) – филм-таблетки по 1, 2 и 3 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.). **•Speridan®** („Активис“ ЕАД) – филм-таблетки по 0.5, 1, 2, 3, 4 и 6 mg (оп. по 10 и 30 бр.). **•Torendo®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). **•Torendo Q-Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – диспергиращи в устата таблетки по 0.5, 1 и 2 mg (оп. по 10 и 30 бр.). **▼** Рисперидон има бърза СЧ абсорбция, t_{max} 1 h, СПП 90% и t_{1/2} 24 h. В черния дроб претърпява екстензивен метаболизъм при участие на цитохром P450. **▲** Рисперидон е *атипичен бензизоксазолов невролептик*. Той блокира 5-HT₂-серотонинергичните и D₂-допаминергичните рецептори в ЦНС. Има

известно блокиращо действие още върху α_1 -, α_2 - и H_1 -рецепторите в ЦНС. Не повлиява холинергичните рецептори. Потиска халюцинациите и автоматизма. Намалява чувството за страх, отслабва агресивността. В по-слаба степен в сравнение с класическите невролептици потиска двигателната активност и индуцира каталепсия.

Показания: Остра и хронична форма на шизофрения с изразена продуктивна и/или негативна симптоматика; остри и хронични психози; други психотични състояния с афектна симптоматика.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При възрастни лечението започва с 2 mg рisperидон първия ден. На II ден дозата се повишава на 4 mg, а на III ден – на 6 mg (в 1 или 2 приема). МДД е 16 mg, а ПД варира от 4 до 8 mg. При ПНВ с изразени нарушения в чернодробната и/или бъбречната функция се използват два пъти по-ниски ДД.

Взаимодействия: Рisperидон повишава токсичността на хинидин и варфарин*. Той антагонизира действието на леводопа и комбинираните препарати, които съдържат леводопа. Карбамазепин (ензимен индуктор) понижава плазмените нива на рisperидон, а клозапин намалява неговия клирънс.

Нежелани реакции: Безсъние (понякога сънливост), повишена раздразнителност, тревожност, главоболие, отпадналост, световъртеж, нарушена концентрация на вниманието, сравнително рядко – ЕПН, късна дискинезия, нарушения в терморегулацията, епилептични припадъци, неясно зрение; запек, диспепсия, гадене, гастралгия, повишаване активността на чернодробните ензими; приапизъм, нарушения в ерекцията, еякулацията и оргазма; incontinentia urinae; хиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, полидипсия, увеличаване на т.м., неутро- и тромбоцитопения. Метаанализите на рандомизирани плацебо-контролирани клинични изследвания с рisperидон и оланзапин при ПНВ с психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция, показват повишен риск от мозъчно-съдови усложнения и повишен леталитет съответно 3 и 2 пъти повече в сравнение с плацебо. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата; ПНВ с психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция.

N05B Анксиолитици

N05BA Бензодиазепини

Бензодиазепините притежават *анксиолитичен, еухипнотичен, антиепилептичен и централен миорелаксиращ ефект*. Основното им място на действие е свързаната с емоциите лимбична система. Бензодиазепините са агонисти на специфични рецептори, локализирани в субединица алфа на ГАМК_A-ергичните синапси в ЦНС. При свързване на бензодиазепините с техните рецептори се *увеличава честотата на отваряне на хлорните канали*, предизвикано от ГАМК (GABA), *повишава се хлорният инфлукс и настъпва хиперполяризация на невроналните мембрани* (хиперполяризационен блок). BZ_1 - (бензодиазепин-1-ергичните) рецептори са свързани с познавателната памет и двигателната активност, а BZ_2 -рецепторите – главно със съня. Бензодиазепините засилват още инхибирането на допаминергичните неврони в substantia nigra.

Анксиолитичният (психоседативен) ефект е характерен за всички бензодиазепини. Той се проявява в премахване на тревогата, страха, вътрешната напрегнатост, натрапливостите, повишената възбудимост и други отклонения в емоционалната сфера. Създава се *състояние на самовглъбяване (атараксия) и "философско отношение" към живота*. Анксиолитичната активност на диазепам и мидазопам е много силна и е съчетана с ретроградна амнезия, което намира приложение при някои болезнени процедури (ендоскопия, електрокардиоверсия), операции под локална анестезия. За *сънотворния ефект* на бензодиазепините е характерно, че не се повлиява съществено съотношението между двете фази на съня – парадоксална и ортодоксална, а само се улеснява заспиването (*еухипнотичен ефект*). Някои бензодиазепини (бромазепам, естазолам*, нитразепам*, мидазопам, триазопам*, циназолам) се използват предимно като еухипнотици. Сравнително най-висок **противогърчов (антиепилептичен) ефект** се наблюдава при препаратите диазепам, лоразепам* и клоназепам, които са ефективни дори при status epilepticus. Значителен **централен миорелаксиращ ефект** притежават тетразепам и диазепам. Бензодиазепините **повлияват благоприятно емоционалния компонент на болковата реакция**. Те *потенцират действието* на общите анестетици, седативните и сънотворните лекарства, невролептиците, аналгетиците, антиконвулсантите, миорелаксантите. Силно *потенцират* невротоксичното действие на алкохола. Техен **конкурентен антагонист е flumazenil** (вж. гл. V03AB).

ALPRAZOLAM – INN (АТС код: N05BA12)

● **Sophanax®** (Софарма АД) – таблетки 0.5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Xanax®** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки по 0.25 и 0.5 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Xanax SR®** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки по 0.5, 1 и 2 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 бр.). ▼ Алпразолам има орална бионаличност $88 \pm 16\%$, *възрастово детерминиран* $t_{1/2}$ 12 ± 2 h, СПП $71 \pm 3\%$, ТПК 10–20 ng/ml и уринна екскреция в непроменен вид 20%. ▲ Алпразолам се свързва с ГАМК_A-ергичните рецептори в ЦНС и по алостеричен механизъм *потенцира* инхибиращото действие на ГАМК, като предизвиква разширяване на хлорните канали и хиперполяризация на постсинаптичните неврони в лимбичната система и други централно-мозъчни структури. Проявява анксиолитичен, еухипнотичен и известен централен миорелаксиращ ефект.

Показания: Неврози, протичащи с повишена нервна раздразнителност, безсъние и страх; депресии (невротични, реактивни, свързани с алкохолна абстиненция); страх, панически разстройства; дебилни ПНВ.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновено при *възрастни* терапията започва с 0.25 до 0.5 mg/8 h *орално след хранене*. В случай на необходимост ДД се увеличава с 0.5 до 1 mg през 3–4 дни. *Дено-таблетките* Xanax SR се предписват 1 или 2 пъти на ден. При ПНВ се използват ниски дози алпразолам – 0.25 mg 2–3 пъти на ден. Лечението се прекратява чрез постепенно

намаляване на дозата (с 0.5 mg/72 h). ПНВ са по чувствителни към действието на алпразолам и при тях трябва да се използват по-ниски ДД.

Взаимодействия: Алпразолам потенцира потискащото действие върху ЦНС на други анксиолитици, сънотворни и седативни лекарства, антиконвулсанти, антипсихотици, H₁-блокери от I поколение, морфиномиметици, алкохол. Клирънсът на алпразолам намалява при комедикация с ензимни инхибитори. Едновременно приемане на алпразолам с ТЦА повишава плазмените им нива.

Нежелани реакции: Сънливост, замаяност, световъртеж, отслабване на вниманието и условните рефлексии. Тези НЛР обикновено се наблюдават в началото на лечението и са дозозависими. По-рядко се срещат главоболие, безсъние, депресия, повишена раздразнителност, тремор, промени в т.м., паметови смущения, нарушения в координацията на движенията (вкл. атаксия), гадене. Продължителната употреба на алпразолам, подобно на други бензодиазепини, може да доведе до развитие на толерантност, психическа и физическа зависимост. Пациенти с изградена зависимост към алкохол, хероин или други морфиномиметици, обикновено развиват по-лесно и по-бързо зависимост към бензодиазепини. При *остра интоксикация* се прилага антидотът на бензодиазепините – *flumazenil*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към алпразолам или неговите съставки, а също – към други бензодиазепини; myasthenia gravis; ХОББ, закритоъгълна глаукома; пациенти с тежка депресия и/или със суицидни намерения; бременност; шофиране по време на действие на препарата.

BROMAZEPAM – INN (ATC код: N05BA08)

● **Bromazepam-Tchaikapharma**® („Чайкафарма“ АД) – таблетки 3 mg (оп. по 20 и 30 бр.). ● **Lexotan**® („Активис“ ЕАД; Рош България ЕООД) – таблетки 3 mg (оп. 30 бр.). ▲ Бромазепам засилва предизвикания от ГАМК хлорен инфлукс в лимбичната система и други структури на ЦНС. Притежава слаба миорелаксираща активност и добре проявен анксиолитичен ефект. Подобно на медазепам той е известен като „дневен транквилант“.

Показания: Страхове неврози, психовегетативни смущения в климактериума, безсъние.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: На възрастни се прилага в доза 1,5–3 mg p.o. 1–3 пъти на ден. Предписва се *на зелена рецептурна бланка*.

Взаимодействия: Бромазепам потенцира ефектите на лекарства, потискащи ЦНС (обща анестетици, морфиномиметици, антипсихотици, хипнотици и на алкохола). Алкохолът улеснява резорбцията и повишава токсичността на анксиолитика.

Нежелани реакции: Седация, сънливост, намаляване на координацията на движенията и на вниманието, удължаване на реакционното време; толеранс, зависимост. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, миастения; консумация на алкохол; шофиране, повишена чувствителност към лекарствения продукт.

CHLORDIAZEPOXIDE – INN (ATC код: N05BA02) (не е в наличност)

● **Elenium**® – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 50 бр.). ▼ Препаратът има орална бионаличност 100%, t_{1/2} 10±3,4 h, СПП 96,5±1,8% и ТПК >0,7 mcg/ml. ▲ Анксиолитичният ефект на хлордiazепоксид се проявява в отстраняване на тревогата, страха, вътрешната напрегнатост, натрапливостите, повишената възбудимост и други отклонения в емоционалната сфера. Това се дължи на свързване със специфични рецептори, локализирани в субединица алфа на ГАМК_A-рецепторите в лимбичната система и засилване на хлорният инфлукс, което предизвиква хиперполяризационен блок.

Показания: Неврози; мигрена; климактерични разстройства, предменструални смущения; шизофрения с неврозоподобни симптоми, алкохолна абстиненция и други наркомании; хипохондри; за премедикация и в постоперативния период в комбинация с аналгетици; спастични състояния, дължащи се на увреждане на главния и гръбначния мозък.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: На възрастни хлордiazепоксидът се прилага обикновено в доза 5–10 mg 2–3 пъти дневно. При необходимост ДД постепенно може да се повиши до 100 mg. При ПНВ началните дози са ниски (5 mg 1–3 пъти на ден). Предписва се *на зелена рецептурна бланка*.

Взаимодействия. Подобно на другите анксиолитици хлордiazепоксид *потенцира действието* на общите анестетици, седативните, хипнотичните и антиепилептичните лекарства, антипсихотиците, аналгетиците, миорелаксанти, алкохола. Той повлиява емоционалния компонент на болковата реакция.

Нежелани реакции: Отслабване на вниманието, удължаване на реакционното време, сънливост, атаксия, замаяност, отпадналост (свързана с централен миорелаксиращ ефект), главоболие, запек (поради потискане на чревната моторика), менструални смущения, понижено либидо, привикване, психическа и физическа зависимост, дисморфогенен ефект (заешка уста, фисура на твърдото небце). При ПНВ са възможни нарушения в координацията на движенията, походката и речта при използване на по-високи дози. Подобно на повечето бензодиазепини хлордiazепоксид може да повиши стойностите на аминотрансферазите в серума. Сравнително рядко се наблюдават хематологични, бъбречни и хепатотоксични НЛР; ксеростомия, метален вкус в устата, цефалгия, кожни алергични реакции. **Противопоказания:** Myasthenia gravis; шофиране по време на лечението; повишена чувствителност към бензодиазепини; консумация на алкохол; остра интоксикация с алкохол, сънотворни или други депресанти на ЦНС; напреднала дихателна недостатъчност.

CINOLAZEPAM (вж. гл. N05CD)

CLONAZEPAM (вж. гл. N03AE)

DIAZEPAM – INN (АТС код: N05BA01)

● **Diazepam Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20 бр.). ● **Diazepam Gerot® 5 mg/2.5 ml** (Gerot Pharmaceutika GmbH) – ректални разтвори с концентрация 5 mg/2.5 ml и 10 mg/2.5 ml в полиетиленови туби, опаковани в алуминиеви сашета (оп. по 5 бр.). ● **Diazepam Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 10 mg/2 ml в кафяви стъклени ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▼ Има pK_b 3,3, орална бионаличност 100%, $t_{1/2}$ 43 ± 13 h, СПП $98,7 \pm 0,2$ и ТПК 400 ng/ml. Метаболизира се в черния дроб, като се включва в *ентерохепатална рециркуляция*. Неговият главен метаболит – *N-дезметилдiazepam* (Nordiazepam*), има $t_{1/2}$ 50–99 h. Този метаболит, както и другите два – *Oxazepam** и *Temazepam**, притежават анксиолитична активност. Diazepam и метаболитите му могат да кумулират! ▲ Diazepam има по-силен анксиолитичен ефект в сравнение с хлордiazепоксид*. Освен това проявява значителен противогърчов и централен миорелаксиращ ефект.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3/L4 (при хронично приложение).

Показания: Тежки състояния на тревога и възбуда, delirium tremens, status epilepticus и други гърчове (вкл. при фебрилитет или интоксикации), мускулни спазми, тетанус, премедикация при диагностични и терапевтични болезнени процедури (дентални, урологични, хирургични, рентгенологични, сърдечна катетеризация), ДЦП.

Приложение: ① При *кахектични ПНВ с неврози* diazepam се предписва по 2.5 mg орално 1–2 пъти на ден. При *ПНВ на стационарно лечение* се използват по-високи дози – от 5 до 10 mg 2–3 пъти на ден. МЕД diazepam за възрастни е 10 mg, а МДД – 60 mg орално. ② При *безсъние* се назначава еднократно вечер през няколко дни в доза 5–10 mg. ③ При *status epilepticus* на възрастни се инжектират съвсем бавно със скорост не по-голяма от 2.5 mg/min от 5 до 10 mg diazepam венозно, разреден с 20–40 ml 40% глюкоза, а в следващите часове – мускулно или под форма на i.v. капкова инфузия. ④ При *епилептични припадъци и фебрилни гърчове* на възрастни пациенти (18–64 г.) ректалният разтвор diazepam 10 mg/2.5 ml се прилага в доза 10 или 20 mg (респ. 1–2 туби) 1 път на ден. При необходимост тази ЕД може да се повтори през интервал от 12 h. При ПНВ (≥ 65 г.) се препоръчва ректална ЕД от 5 mg/2.5 ml. При персистиране или рецидив на гърчовете тази ЕД може да бъде повторена. ⑤ При *тетанус* 10 mg diazepam се въвеждат венозно с цел отстраняване на спастичното състояние за около 8 h. ⑥ На деца със *status epilepticus* diazepam се инжектира венозно в доза 50–300 mcg/kg; при необходимост тази доза може да се повтори след 2–4 h. При *petit mal* и *епилептична характеропатия* diazepam се прилага в ДД 0,1–1 mg/kg орално, разделени в 3–4 приема. При *деца със спастични парализи на крайниците*, дължащи се на увреждане на главния или гръбначния мозък се прилага орално в следните дози: 5–8 г. – 5 mg дневно; 8–14 г. – 5 mg 2 пъти на ден; над 14 г. – 5 mg 3 пъти на ден.

Взаимодействия: Алкохолът засилва потискащите ефекти на diazepama върху ЦНС. При комедикация с антидепресанти, общи анестетици, анксиолитици, хипнотици, невролептици, морфиномиметици, Н1-блокери, антиконвулсанти, клонидиноподобни лекарства или резерпин* се засилва потискащото действие на diazepam върху дихателния и СС център. При необходимост от комбинирано приложение на diazepam с опиоиди се препоръчва той да бъде прилаган след наркотичния аналгетик и неговата доза да бъде внимателно подбрана. Лекарствата ензимни инхибитори (циметидин*, омепразол, ритонавир) намаляват елиминирането на diazepam и могат да засилят токсичността му. Лекарствата ензимни индуктори отслабват ефектите на diazepam. Никотин и аминофилин може да ускорят метаболизма на diazepam.

Нежелани реакции: Повишаване серумните нива на чернодробните ензими, хипотензия, брадикардия, левкопения, агранулоцитоза, сънливост, главоболие, световъртеж, атаксия, дизартрия, диплопия, нистагъм, ксеростомия, гадене, запек, задръжка на урина, мускулна слабост, менструални нарушения, колапс, хипотермия, адинамия, уртикария, иктер; при бързо i.v. въвеждане – дихателна депресия, сърдечен арест, хипотензия; толеранс, зависимост; *постинжекционните флeбeтити* са по-чести след повторни инжектирания. Предотвратяването им изисква непосредствено след инжектиране на diazepam през същата игла, но с друга спринцовка във вената бързо (bolus) да се въвежда по 50 ml физиологичен разтвор след всяка апликация. При *интараартериално приложение* бензодиазепините могат да предизвикат артериален спазъм и гангрена. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към diazepam, други бензодиазепини или някоя от съставките на продукта; myasthenia gravis, тежка дихателна недостатъчност, синдром на сънна апнея; новородени (ампулите съдържат бензилов алкохол); маниакални състояния на тревожност, дължаща се на депресия; хронични психози; тежка чернодробна и БН.

LORAZEPAM* – INN (АТС код: N05BA06)

● **Ativan*** – инжекционен разтвор 0,2% в ампули по 1 и 10 ml; таблетки по 0,5, 1 и 2 mg. ▼ Има бърза резорбция след орално и i.m. приложение. С плазмените протеини се свързва в значителна степен (около 85%). Плазменният полуживот на lorazepam при новородени е 40,2 h, подрастващи – 10,5 h и възрастни – 12,9 h. Lorazepam се екскретира предимно с урината. При УБФ неговият полуживот се удължава от 20 до 70 h. ▲ Lorazepam е бензодиазепинов анксиолитик. Той потиска лимбичната система и ретикуларната формация чрез стимулиране на ГАМК-ергичната медиация. Има анксиолитичен, антиепилептичен и еухипнотичен ефект.

Показания: Възбуда, за премедикация, като адювант при повръщане; безсъние, психогенна кататония; парциални гърчове, епилептичен статус.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ДД, предизвикваща седация у *възрастни*, обикновено варира от 2 до 6 mg. Тя се разделя на 2 до 3 ЕД. При *безсъние* се назначава интермитентно в доза 2 до 4 mg вечер. Сънят настъпва след 20 до 30 min и продължава 6 до 8 h. При *повръщане* се предписва орално или венозно в доза от 0,5 до 2 mg. Тази

доза може да се повтори през 4–6 h. За *премедикация* лоразепам се инжектира най-често мускулно 2 h преди операцията в доза 50 mcg/kg (но не повече от 4 mg). При *status epilepticus* на възрастни пациенти се инжектира бавно (в продължение на 3–5 min) венозно в доза 4 mg. При необходимост същата доза може да се повтори след 15 min. Сумарната доза не трябва да превишава 8 mg i.v. Преди i.v. инжектиране лоразепам се разрежда с равен обем физиологичен разтвор. Лоразепам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с УБФ, УЧФ, органични мозъчни заболявания, *myasthenia gravis*, болест на Parkinson.

Нежелани реакции: Тахикардия, болки в гърдите, сънливост, объркване, атаксия, амнезия, размазан говор, парадоксална възбуда, главоболие, депресия, отпадналост, понякога безсъние, обриви, отслабване на либидото, ксеростомия, запек или диария, гадене, повръщане, промени в апетита, дизатрия, замъглено виждане, диафореза. Лоразепам преминава диаплацентарно. Приложен около времето на разкритие, той предизвиква респираторна депресия и хипотония у новороденото. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или други бензодиазепини; предшествващи депресии, тесногълна глаукома, тежка хипотензия, тежка неовладяна болка.

MEDAZEPAM – INN (АТС код: N05BA03) (*не е в наличност*) – таблетки 10 mg (оп. 30 бр.). ▼ В черния дроб медазепам се метаболизира до диазепам. ▲ Медазепамът е агонист за бензодиазепиновите рецептори, които са интегрирани с ГАМК-рецепторния хлорен йонофорен комплекс. Той се отличава с добре изразен анксиолитичен ефект (*“дневен транквилиант”*).

Показания: Неврози, психопатии; психогенни смущения от страна на храносмилателната и ССС, съпроводени с чувство на страх, безпокойство, депресия; отклонения от емоционалната сфера при миокарден инфаркт, язвена болест, жлъчни дискинезии; мигрена; алкохолна абстиненция.

Приложение: При амбулаторни условия ДД за възрастни е обикновено 20 mg орално, разделени на 3 приема – по 1/2 таблетка сутрин и на обед и 1 таблетка вечер преди хранене. При болнични условия ДД е 30 mg. МДД медазепам за възрастни е 60 mg p.o. Предписва се *на зелена рецептурна бланка*.

Взаимодействия: Медазепамът потенцира ефектите на лекарства, потискащи ЦНС (обща анестетици, морфиномиметици, антипсихотици, хипнотици). Алкохолът улеснява резорбцията и повишава токсичността на анксиолитика.

Нежелани реакции: Отпадналост, сънливост, световъртеж, запек, акомодационни смущения, тахикардия, толеранс, зависимост. **Противопоказания:** Бременност, миастения, едновременно употреба с алкохол, шофиране, повишена чувствителност към медазепам.

MIDAZOLAM (вж. гл. N05CD)

TETRAZEPAM (вж. гл. M03BX)

N05BB Дифенилметани

HYDROXYZINE – INN (АТС код: N05BB01)

● **Atarax®** (Union Chimique Belge S.A. Pharma) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. 6 бр.); сироп с концентрация 2 mg/ml във флакони по 200 ml (оп. 1 бр.); филм-таблетки 25 mg (оп. 25 бр.). ● **Neurolox®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 25 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ Хидроксизин притежава анксиолитично, антихистаминно (H₁-блокиращо) и М-холинолитично действие. Потенцира действието на алкохола и на лекарства, потискащи ЦНС.

Показания: Неврози и неврозоподобни състояния, протичащи със страх, безпокойство и натрапливост; параноя, алкохолна абстиненция, уртикария, вазомоторен ринит, сенна хрема, алергични дерматити, сърбеж, невродермити, псориазис, сърдечна невроза, хиперацидитет, спастичен колит; за премедикация при малки хирургични операции.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. ① При психосоматични заболявания, вкл. *pruritus*, на *възрастни* хидроксизин се назначава по 25 mg 3–4 пъти на ден. В психиатричната практика при неврозоподобни състояния, протичащи със страх и безпокойство се използват високи дози – от 25 до 100 mg 4 пъти на ден. МДД за възрастни е 600 mg p.o. За предоперативна седация хидроксизинът се прилага p.o. в доза 50–100 mg или i.m. в доза 25–100 mg. ② На деца хидроксизин се назначава p.o. или i.m. по 500–600 mcg/kg 1 до 4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Ксеростомия, повръщане, сънливост (изискващи намаляване на дозата), намаление на вниманието и удължаване на реакционното време. **Противопоказания:** Кръвотечения, хеморагична диатеза, шофиране, повишена чувствителност към лекарствения продукт.

N05BE Азаспиродекандиони

BUSPIRONE* – INN (АТС код: N05BE01)

● **Spitomin*** (Egis Pharmaceuticals Ltd.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 60 бр.). ▼ Оралната бионаличност на буспирона е ниска (5%) поради бързо чернодробно хидроксилиране до *фармакологично активен метаболит*, който има СПП 84±2% и t_{1/2} 12±4 h. ▲ Буспирон блокира серотонинергичната медиация, като активира селективно пресинаптичните 5-HT_{1A}-рецепторите в мозъка (септо-хипокампаалната област на лимбичната система), на което се дължи силният му *анксиолитичен ефект* и наличието на известна *антидепресивна активност*. Анксиолитичният ефект на буспирона е по-слаб и се развива по бавно в сравнение с този на бензодиазепините. За разлика от тях обаче той *не предизвиква зависимост*.

Показания: Безпокойство, свързано с функционални и психосоматични смущения; предменструален синдром; абстиненция у алкохолици и табакисти; късна фармакогенна дискинезия. При включване на препарата в терапията е необходимо постепенно спиране на бензодиазепините.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: По 5 mg p.o. 2 до 3 пъти на ден. МДД за възрастни е 60 mg. При ПНВ се използват два пъти по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Замаяност, главоболие, отпадналост, седация, сънливост, намаление на вниманието и удължаване на реакционното време; болки в гърдите, тахикардия, безсъние, кошмарни съновидения, паметови нарушения, дезориентираност, парадоксални реакции (психомоторна възбуда и др.), треска, атаксия, ксеростомия, гадене, повръщане, диария, флатуленция, левкопения, еозинофилия, замъглено виждане, шум в ушите. **Противопоказания:** Тежки бъбречни или чернодробни заболявания; шофиране, повишена чувствителност към лекарствения продукт.

N05BX Други анксиолитици

ETIFOXINE – INN (АТС код: N05BX03)

• **Stresam®** (Biocodex) – капсули 50 mg (оп. 60 бр.). ▲ Представява *небензодиазепинов анксиолитик*, който *потенцира ГАМК-ергичната медиация, като се свързва с двете субединици бета на ГАМК-ергичния рецептор.*

Показания: Психосоматични прояви на тревожност, вкл. нервно-вегетативна дистония (особено при ССЗ).

Приложение: На възрастни пациенти етифоксин се предписва по 50 mg 2–3 пъти на ден, в продължение на 7 до 30 дни. Максималната продължителност на лечението е 12 седмици. Не е установена ефективността и безопасността на препарата при пациенти под 18 г.

Взаимодействия: Средствата, потискащи ЦНС, вкл. алкохол, потенцират ефектите на етифоксина.

Нежелани реакции: Слабо изразена сънливост в началото на лечението, кожни обриви, уртикария, рядко – ангионевротичен оток. В случай на предозиране се провежда симптоматична терапия, защото няма специфичен антидот. **Противопоказания:** Шок, тежка чернодробна и/или БН, тежка дихателна недостатъчност, myasthenia gravis, свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества (лактоза и др.), лактазна недостатъчност, галактоземия, галактозен малабсорбционен синдром, бременност, кърмене, работа с машини без опора.

☞ **SSRIs** (Fluvoxamine, Fluoxetine, Sertraline и др.) са ефективни при obsесивно компулсивни заболявания, страх, паническо разстройство и тежки генерализирани форми на психическо разстройство.

☞ Много от симптомите на безпокойство (палпитации, повишаване на артериалното налягане, тремор, СЧ смущения) се дължат на симпатикова свръхактивност, която допълнително засилва безпокойството. *Пропранолол* и други **неселективни бета-блокери** прекъсват този порочен кръг и отслабват повишения симпатиков тонус. Бета-блокерите не повлияват психологическите симптоми (силен страх, напрежение, тревожност), но са полезни при остри стресови ситуации (преди изпит или интервю, неочаквана публична проява (напр. излизане на сцена) и др.

N05C Сънотворни лекарства (хипнотици)

☞ **Хигиената на съня включва:** спазване на регулярно време за лягане и събуждане; намаляване на спането през деня; ежедневни разходки на открито или умерени физически упражнения (но не и вечер преди лягане); избягване на използването на стимуланти (кафе, кола, силен чай, съдържащи кофеин лекарства), алкохол, тютюнопушене вечер и дори в късния следобед; установяване на рутинни полезни навици преди лягане (напр. изпиване на чаша прясно мляко), а също – избягване разсъжденията върху различни проблеми; удобно легло, вкл. завивки и възглавница, тишина и подходяща температура в спалнята.

☞ **Причините за безсъние** могат да бъдат: болка (зъбна, артритна, диспептична), диспнея при СН (респ. кашлица, бронхоспазм), микционни смущения (при ДХП, стриктура на уретрата), пълен колон и/или пикочен мехур, повишена емоционална възбуда, сух въздух и температура над 22 °С, тютюнопушене, консумация на кафе и/или алкохолсъдържащи напитки в следобедните и вечерните часове, късни TV екшъни, пътуване със самолет и промяна в “биологичния часовник”, депресия, нощен труд, зависимост към хипнотици (обикновено при хронично безсъние) и др.

☞ Сънотворните средства се прилагат **краткотрайно** (за период не повече от 2 до 4 седмици) и **интермитетно** (1–3 пъти седмично), за да не се развие зависимост. **Предписват се на зелени бланки.** Почти всички хипнотици притежават тератогенна активност и са противопоказани по време на бременността. При тежка дихателна недостатъчност, миастения, свръхчувствителност към тях или данни за зависимост към други лекарства те също са противопоказани. Лекарствата с потискащо действие върху ЦНС, алкохолът, централните и периферните миорелаксанти потенцират действие на хипнотиците и не трябва да се прилага едновременно с тях. Хипнотиците отслабват вниманието и условните рефлекс. Те удължават реакционното време и не трябва да се шофира по време на тяхното действие.

N05CA Барбитурати

PHENOBARBITAL (вж. гл. N03AA)

N05CD Бензодиазепини

BROMAZEPAM – INN (вж. гл. N05BA)

CINOLAZEPAM – INN (АТС код: N05CD11)

● **Gerodorm®** (G. L. Pharma GmbH) – таблетки 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Цинолазепам индуцира ГАМК-ергичната медиация, особено в лимбичната система. Той има значителен сънотворен ефект и средно продължителен плазмен полуживот (3,8 h.) Седативният и централният му миорелаксиращ ефект са незначителни.

Показания: Интермитентно за краткотрайно лечение на *разстройства в съня* от различен произход.

Приложение: На възрастни се предписва в доза *40 mg вечер 30 min преди лягане*, а на *ПНВ* – *20 mg*. Таблетките трябва да се поглъщат с достатъчно количество вода. След приема на цинолазепам сънят настъпва по-бързо, пациентите се будят по-рядко през нощта (напр. от шум) и заспиват по-бързо след евентуално събуждане. Продължителността на съня се увеличава.

Нежелани реакции: Нарушения на концентрацията, удължаване на реакционното време, сънливост, отслабване на двигателната активност, депресия, обърканост, ксеростомия, гадене, повръщане, диария, колапс, световъртеж, хипотензия, тахикардия, главоболие, сърбеж, чувство на глад. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бензодиазепини; алкохолна интоксикация; амнестични данни за злоупотреба с алкохол или психотропни вещества; едновременно приложение с аналгетици, литиеви препарати, антидепресанти или други хипнотици; бременност, кърмене.

MIDAZOLAM – INN (АТС код: N05CD08)

● **Dormicum®** (Рош България ЕООД) – инжекционен разтвор 5 mg/5 ml (оп. 10 бр.) и 15 mg/3 ml (оп. 5 бр.) в ампули; таблетки 7,5 mg (оп. 10 бр.). ● **Midazolam Chiesi®** (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – инжекционен разтвор 0.1% по 2, 5 и 10 ml в ампули (оп. по 5, 10, 25 и 50 бр.); инжекционен разтвор 0.5% по 1, 3 и 10 ml в ампули (оп. по 5, 10, 25 и 50 бр.). ● **Midazolam Medex®** (Panpharma Lab.) – инжекционен разтвор 0.1% 5 ml в ампули (оп. 10 бр.); инжекционен разтвор 0.5% 3 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Midazolam Panpharma®** (Panpharma Lab.) – инжекционен разтвор 0.1% 5 ml в ампули (оп. 10 бр.); инжекционен разтвор 0.5% 3 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▲ Има орална бионаличност 44%, $t_{1/2}$ 1,9 и СПП 95%.

Приложение: Като *сънотворно средство* се приема р.о. от 7.5 до 15 mg вечер. За *въвеждане в наркоза* на възрастни пациенти се инжектира бавно венозно от 70 до 100 mcg/kg (общо не повече от 5 mg). При *деца* се използват сравнително по-високи дози (150–200 mcg/kg) i.v. Мидазолам проявява ефектите си 2 min след i.v. приложение. За *въвеждане в наркоза* той може да се инжектира и мускулно в доза 150–200 mcg/kg едновременно с кетамин (4–8 mg/kg), също мускулно.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Нежелани реакции: Вялост, отпадналост, главоболие, сънливост през деня, световъртеж, мускулна слабост, потисната емоционална активност, намалено внимание и удължено реакционно време, атаксия, диплопия. Тези НЛР са характерни за началото на лечението и обикновено бързо отзвучават. По-рядко се наблюдават промени в либидото, СЧ дискомфорт, алергични реакции, хипотензия, дозозависима антероградна амнезия (съпроводена в отделни случаи с неадекватно поведение), манифестиране на предхождаща депресия, развитие на психическа и физическа зависимост, абстинентни явления при спиране на терапията. В случаи на предозиране се наблюдава потискане на ЦНС от сънливост до кома. **Противопоказания:** Остра интоксикация с алкохол, сънотворни или други потискащи ЦНС средства; myasthenia gravis; напреднала дихателна недостатъчност; тежка ЧН; sleep apnea syndrome; бременност; лактация; деца; свръхчувствителност към флуниотразепам, кормуване по време на действието на препарата.

NITRAZEPAM – INN (АТС код: N05CD02)

● **Berlidorm®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) (*не е в наличност*) – таблетки 5 mg (оп. 20 бр.). ▼ Нитразепам има висока орална бионаличност (78±16%), $t_{1/2}$ 26±3 h и СПП 87±1%. Токсичната плазмена концентрация е > 200 ng/ml. ▲ Действа еухипнотично, което се дължи на засилване на предизвикания от ГАМК хлорен инфлукс.

Показания: Безсъние, дължащо се на емоционален стрес.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение. ЕД за *възрастни* е 5–10 mg 30 min преди лягане вечер. Сънят настъпва след 20–45 min и продължава 6–8 h. МЕД нитразепам за *възрастни* орално е 10 mg, а МДД е 30 mg. При *ПНВ* се използват по-ниски ДД – от 2.5 до 5 mg. Нитразепамът се прилага още при *petit mal* и *акинетични пристъпи в детската възраст* в ДД от 0,4 до 1,2 mg/kg, разделена на 3 приема. Предписва се на *зелена рецептурна бланка*. Необходимо е повишено внимание в случай, че нитразепам се използва при болни с дихателна недостатъчност, атаксия, апноични епизоди по време на сън, УЧФ.

Нежелани реакции: Отпадналост сутрин, нарушена концентрация на вниманието, забавени психически и двигателни реакции; рядко – мускулна слабост, главоболие, ксеростомия, гадене, диария, хипотензия, повишение на апетита, намаляване на либидото, депресия, кожни обриви; много рядко – засилване на суицидните намерения (у пациенти с тази предиспозиция), халюцинации. **Противопоказания:** Лекарствена или алкохолна зависимост, миастения, тесногълна глаукома, свръхчувствителност към бензодиазепини, остра интоксикация с алкохол и/или лекарства, потискащи ЦНС.

N05CE Пиперидиндиони

GLUTETHIMIDE* – INN (АТС код: N05CE01)

N05CF Бензодиазепиноподобни хипнотици

ZALEPLONE – INN (АТС код: N05CF03)

● **Andante®** (Gedeon Richter PLC) – капсули по 5 и 10 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ▼ Има орална бионаличност 70%, СПП 92,5%, $t_{1/2}$ 4 h (при чернодробна цироза – 10 h) и ТПК от 80 до 150 ng/ml. Метаболити на залеплон са фармакологично неактивни. Те се екскретират с урината (56%) и фекалиите (34%). Препаратът не може да се диализира. ▲ Залеплон има еухипнотично и седативно действие. Не е бензодиазепиново производно, но се свързва избирателно с омега-1-рецепторния субтип, известен още като бензодиазепин-1-субтип, представляващ алфа-субединицата на ГАМК-рецептора, и засилва хиперполяризиращото действие на ГАМК. Еухипнотичният му ефект се проявява след около 30 min и продължава 6 до 8 h.

Показания: Безсъние, водещо до неадекватност или поставя пациента в краен дискомфорт.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се орално вечер в доза 10 mg (2–3 h след хранене). ДД не трябва да се променя при лека до умерена БН.

Взаимодействия: Залеплон повишава ефектите и токсичността на алкохола и лекарствата, потискащи ЦНС.

Нежелани реакции: С честота от 1% до 10% – главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария, мигалгия; с честота <1% – амнезия, объркване, отпадналост, тремор. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, обструктивна апнея по време на сън, myasthenia gravis, тежка ЧН, остра дихателна недостатъчност, лактация, деца; консумация на алкохол.

ZOLPIDEM – INN (АТС код: N05CF02)

● **Adorma®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Edluar®** (Mada Pharma GmbH & Co.KG) – сублингвални таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28 и 30 бр.). Сублингвалните таблетки от 10 mg скъсяват периода на преминаване към фазата на ортодоксалния сън с около 10 min в сравнение със стандартните таблетки. ● **Stilnox®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14 и 20 бр.). ● **Zolsana®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10 и 20 бр.). ▼ Има орална бионаличност 70%, СПП 92,5%, $t_{1/2}$ 4 h (при чернодробна цироза – 10 h) и ТПК 80–150 ng/ml. Всички метаболити на золпидема са фармакологично неактивни и се елиминират с урината (56%) и фекалиите (34%). Золпидем не може да се диализира. ▲ Zolpidem има еухипнотичен и седативен ефект. Той се свързва избирателно с бензодиазепин-1-рецепторите, представляващ α -субединицата на ГАМК-рецептора и засилва хиперполяризиращото действие на ГАМК. Еухипнотичният му ефект се проявява след около 30 min и продължава 6–8 h.

Показания: Краткотрайна (7–10 дни) терапия на безсъние.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Прилага се орално по 10 mg вечер преди лягане. При ПНВ се назначава в ДД 5 mg.

Нежелани реакции: С честота от 1% до 10% – главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария, мигалгия; с честота <1% – амнезия, объркване, гадене, отпадналост, тремор. Zolpidem повишава ефектите и токсичността на алкохола и лекарствата, потискащи ЦНС. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, обструктивна апнея по време на сън, myasthenia gravis, тежка ЧН, остра дихателна недостатъчност, кърмене, деца; консумация на алкохол, управление на МПС по време на действие на препарата.

ZOPICLONE – INN (АТС код: N05CF01)

● **Ecodorm®** ("Екофарм Груп" АД) – филмирани таблетки 7,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Zopiclon – Nycomed®** (Nycomed GmbH) – филм-таблетки 7,5 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 4–7 h (при ЧН до 12 h) и СПП 45%. В майчиното мляко концентрацията на препарата е висока (до 50% от тази в плазмата). ▲ Zopiclon облекчава ГАМК-ергичната медиация. Скъсява периода на заспиване, удължава съня, намалява броя на пробужданията. Сънотворният ефект се проявява след 20–30 min и продължава 6–8 h.

Показания: Безсъние, характеризиращо се с трудно заспиване и чести нощни събуждания.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: От 3,75 до 7,5 mg инермитентно вечер 30 min преди лягане.

Взаимодействия: Потенцира действието на морфиномиметиците, Н₁-блокери, анксиолитиците, антипсихотиците, алкохола.

Нежелани реакции: Промяна на вкуса, сънливост, отпадналост, раздразнителност, объркваност, антероградна амнезия, некоординираност след събуждане, агресивост, привикване, зависимост, палпитации, диспептични явления, диспнея, кожни обриви. При ПНВ нежеланите реакции от страна на ЦНС, храносмилателната и ССС са по-чести. При внезапно прекъсване на терапията може да се наблюдава rebound ефект и тревожност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Zopiclon, myasthenia gravis, дихателна недостатъчност, остри нарушения в мозъчното кръвооросване; бременност, деца; управление на МПС по време на действие на препарата.

N05CH Мелатонин-рецепторни агонисти

МЕЛАТОНИНЪТ (melatonin) е хормон, който се синтезира от 5-НТ в pinealната жлеза (епифиза), изпълняваща важна роля в поддържане на биологичните ритми. Секретията му е най-висока нощем и най-ниска – денем. Мелатониновите

(мелатонергични) рецептори са G-протеинсвързани. Те са локализиран главно в *мозъка и ретината*. Няма големи и достатъчно добре контролирани клинични изследвания, доказващи хипнотичната ефективност на мелатонин. Чревната му резорбция е добра, но той се метаболизира бързо и има $t_{1/2}$ само няколко минути. Изглежда, мелатонинът облекчава *отпадналостта (jet-lag)* при нарушаване на биологичния часовник *след дълги полети* и подобрява работата при честа смяна на нощни и дневни смени. *Може да предизвика сънливост*. Твърдението, че подобрява настроението и имунните функции, остава недоказано.

☞ **RAMELTEON* – INN** (ATC код: N05CH01). Аналог на мелатонина. Избирателно стимулира само MT₁- MT₂-мелатонинергичните рецептори

☞ **ХД, съдържащи мелатонин:** Melatonin Ambros® forte SR (30 таблетки по 5 mg), Melatonin (90 сублингвални таблетки по 5 mg), Melatonin Adipharm® (60 таблетки по 1 mg), Melatonin Max Adipharm® (30 таблетки по 3 mg), Melatonin Relax forte® (30 таблетки по 5 mg)

MELATONIN® (Sopharma AD – Jamieson Lab.) – таблетки 10 mg за орално приложение (оп. 60 бр.) и сублингвални таблетки 10 mg (оп. 90 бр.). ХД. Таблетките са изградени по двуфазна формула (в първите 4 h в СЧТ се резорбират 5 mg мелатонин и в следващите от 5 до 8 h още 5 mg). На *възрастни*, страдащи от *безсъние*, се препоръчва *по 1 таблетка* вечер преди лягане в продължение на *не повече от 4 седмици*.

TASIMELTEON – INN (ATC код: N05CH03)

● **Hetlioz®** (Vanda Pharmaceuticals Ltd.) – капсули 20 mg (оп. 30 бр.). ▲ Тазимелтеон е агонист на мелатон(ин)-ергичните рецептори – MT₁ и MT₂.

Показания: За лечение на циркадианните нарушения на сън и бодрстване при *възрастни* напълно незрящи индивиди.

Приложение: По 1 капсула на ден вечер 1 h преди лягане, по едно и също време. Лечението е продължително.

Нежелани реакции (с транзитoren характер): Главоболие сънливост, гадене, замаяност.

N05CM Други сънотворни и седативни лекарства

ALORA® (Нобел Фарма ЕООД) – сироп 100 ml в бутилки (оп. 1 бр.); филмирани таблетки 100 mg (оп. 20 бр.). ХД. Съдържа стандартизиран по отношение на биофлавоноида витексин екстракт от растението *Passiflora incarnata*. ▲ БАВ са *алкалоиди и флавоноиди* със седативен ефект.

Показания: Нарушения в съня, *безсъние*, тревожност, нервност.

Приложение: При нарушения в съня на *възрастни* се препоръчва да се приемат по 10 ml сироп вечер преди лягане или 2 до 3 таблетки. При тревожност и нервност по 5 ml 1–2 пъти на ден. Продуктът се назначава преди основните хранения.

Противопоказания: Бременност, лактация.

ANERVINA® (ATC код: N05CM00) («Химакс Фарма» ЕООД) – перорални капки 50 ml в тъмни стъклени бутилки (оп. 1 бр.), съдържащи 10 g валерианова тинктура, 750 mg натриев бромид, 1 g амониев бромид и 1,5 g калиев бромид. ▲ Комбиниран бром-валерианов препарат, притежаващ седативен и слаб сънотворен ефект.

Показания: За симптоматично лечение на тревожност, раздразнителност и леки нарушения в съня, свързани с физическа и умствена преумора; невротични разстройства, особено в климактериума.

Приложение: На *възрастни* Anervina се предписва в доза от 20 до 30 k 1 или 2 пъти на ден, разтворени в малко вода или на бучка захар. На деца над 12 г. Anervina се назначава 1 път на ден по толкова капки, на колкото години е детето. Лечението не трябва да е по-дълго от 15 дни без лекарска консултация.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на Anervina; тежка ЧН; УБФ; бременност; лактация, деца под 12 г.

BENOSEN® (Walmart) – таблетки (оп. 40 бр.). ХД, съдържа стандартизирани екстракти от валериана 50 mg, хмел 100 mg и L-теанин 100 mg. Притежава седативен ефект. Улеснява заспиването. Отстранява напрежението и стреса. При *безсъние* се прилага по 1–2 таблетки вечер 30 min преди лягане.

DEXMEDETOMIDINE – INN (ATC код: N05CM18)

● **Precedex®** (Abbott Lab.) – инфузионен разтвор 0.2 mg/2 ml ампули (оп. 5 бр.). ▼ Приложен под форма на i.v. инфузия с продължителност до 24 h в доза от 0,2 до 0,7 mcg/kg/h, Precedex има $t_{1/2\alpha}$ 6 min, $t_{1/2\beta}$ 2 h и СПП 94%. Той претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм при участие на CYP2A6. ▲ Precedex е *селективен α_2 -агонист със значителен седативен ефект*. Активирането на α_2 -рецепторите понижава норадреналиновата екзоцитоза, *отслабва симпатиковата активност*, понижава артериалното налягане и забавя сърдечната честота, води до седация, *намалее ДД на опиоидните аналгетици*. Precedex е *подходящ за седиране на пациенти в постоперативния период* в отделенията за реанимация. В началото той се инфузира i.v. в доза 1 mg/kg в продължение на около 10 min, след което дозировката трябва да се прецизира в рамките на 0,2 до 0,7 mcg/kg/h. Инфузията продължава до 24 h.

DORMIPLANT® (ATC код: N05CM00) (Dr Willmar Schwabe GmbH & Co.KG) – филм-таблетки (оп. по 50 и 100 бр.). ХД. В 1 таблетка Dormiplant има *Extr. Rad. Valerianae spissum* 160 mg (екстракт 62 об.% етанол) и *Extr. Fol. Mellissae spissum*

(екстрагент 32 об.% етанол). Показан при безпокойство и нарушения на съня. На възрастни се препоръчва по 2 филм-таблетки сутрин и вечер в продължение на 10–14 дни.

EUNERVINA® (АТС код: N05CM00) (Sopharma AD) (*не е в наличност*) – сироп 125 ml във флакони (оп. по 1 бр. с мерителна чашка с обем 10 ml). В 10 ml сироп има 175 mg натриев бромид, 233 mg амониев бромид, 350 калиев бромид и 583 mg валерианова тинктура.

Показания: Климактерични и други неврози; безсъние; в комплексната терапия на функционалните ССЗ.

Приложение: На деца над 16 г. и на възрастни Eupervina се предписва орално по 10 ml 3 до 4 пъти на ден. Един лечебен курс продължава до 3 седмици. Алкохолът и хипнотиците потенцират действието на Eupervina.

Нежелани реакции: Хронично бромидно отравяне (бромизъм) – гадене, повръщане, стоматит, диария, гастроентероколит, нарушения на речта, сънливост, тремор, конюнктивит, ринит, бронхит, бромово акне.

Противопоказания: Свръхчувствителност към бромови соли, тежка бъбречна или ЧН, деца под 16 г., бременност, кърмене, управление на МПС по време на действие на препаратата.

MENTHA-CRATAEGUS-VALERIANA (Панацея 2001) – таблетки, съдържащи стандартизирани екстракти от мента 30 mg, глог 120 mg и валериана 100 mg (оп. 50 бр.). При сърдечни и други неврози, безсъние, ИБС и атеросклероза се прилага по 1 таблетка 1 до 3 пъти на ден; при безсъние – 2 таблетки вечер преди лягане.

MENTHYL VALERATE – INN (АТС код: N05CM09)

● **Validol®** (Фармак – България ООД) – лингвети 60 mg (оп. 10 и 20 бр.). Има *седативен и слаб вазодилатативен ефект*. Показан е при леко гадене с неврогенен произход, сърдечна невроза, неврастения, кинетози. Приема се по 1 лингвета 2–3 пъти на ден. Има **LRC L3**.

PERSEN® (Lek Parmaceuticals d.d.) – филм-таблетки, съдържащи сух екстракт от корени на валерианата 35 mg, листата на маточина 17 mg и листа на мента 17 mg (оп. по 10 и 40 бр.). Използва се като седативно средство и при временно затруднено заспиване. На възрастни и деца на 12 г. се назначава по 3–4 таблетки 3 пъти на ден. При безсъние се приемат вечер 1 h преди лягане 4 таблетки.

PERSEN FORTE® (Lek Parmaceuticals d.d.) – капсули, съдържащи сух екстракт от корени на валериана 87.5 mg, листата на маточина 17.5 mg и листа на мента 17.5 mg (оп. по 10 и 20 бр.). Използва се като седативно средство и при временно затруднено заспиване. На възрастни и деца на 12 г. се назначава по 2 капсули 2 пъти на ден. При безсъние се приемат вечер 1 h преди лягане 2 капсули.

REDORMIN® (Ewopharma International s.r.o.) – фимиранни таблетки, съдържащи 187 mg чист екстракт от валерианов корен (оп. по 20 и 60 бр.). Показан при трудно заспиване и неспокоен сън. При деца над 12 г. и възрастни – по 2 таблетки вечер преди лягане с малко течност; при деца от 2 до 6 г. – по 1 таблетка.

SEDACUR FORTE® (АТС код: N05CM00) (Scharper & Brümer GmbH & Co.KG) – обвити таблетки (оп. по 50 и 100 бр.), съдържащи 67 mg Extractum radices Valerianae siccum, 23 mg Extractum Lupuli и 45 mg Extractum foliorum Melissae. При *повишена възбудимост* при възрастни и деца над 12 г. се предписва по 1 или 2 таблетки 2 до 3 пъти на ден, а при леки нарушения на съня – от 1 до 3 таблетки вечер 1 h преди лягане.

SEDATIVITAX® (Aboca S.p.A.) – перорални капки 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). ХД за *възрастни*. МЕД Sedativitax от 4 ml капки съдържа: лиофилизиран многофракционен екстракт от пасифлора – 283.4 mg, лиофилизиран екстракт от коренище на валериана – 129.9 mg, лиофилизиран екстракт от листа на маточина – 63 mg и лиофилизиран екстракт от връхчета на калифорнийски мак – 36.3 mg. БАВ в продукта действат седативно и антистресово. Sedativitax улеснява заспиването, намалява честотата на събужданията и удължава съня с около 1 h, без да предизвиква зависимост. Препоръчителна ДД за възрастни, страдащи от безсъние, варира от 2 до 3 ml. За отпускане на напрежението през деня се препоръчва сутрин да се приемат от 0.5 до 1 ml Sedativitax.

SEDATIVITAX PEDIATRIC® (Aboca S.p.A.) – сироп 220 ml в бутилка (оп. 1 бр.). ХД за *деца*. МЕД Sedativitax от 30 ml сироп съдържа: лиофилизиран многофракционен екстракт от пасифлора – 420 mg, лиофилизиран екстракт от листа на маточина – 264 mg и лиофилизиран екстракт от езичести цветчета на лайка – 16 mg. БАВ в продукта действат *седативно*. Продуктът улеснява заспиването, намалява честотата на събужданията и удължава съня с около 1 h, без да предизвиква зависимост. Препоръчителна ДД за деца над 1 г. при безсъние варира от 10 до 20 ml. За стимулиране на релаксацията тази ХД се приема сутрин в доза от 5 до 10 ml.

SODIUM BROMIDE – INN (АТС код: N05CM11)

● **Natrium bromatum Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 500 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 10 до 12 дни. Бавно се екскретира главно с урината и в по-малка степен чрез потните и млечните жлези, бронхите, червата. ▲ Бромните йони изместват хлорните в ЦНС. Бромовите соли избирателно засилват процеса на задържане в кората на главния мозък и повишават способността към концентрация. *Седативният ефект* на бромовите соли зависи от типа нервна система и функционалното състояние. Той е най-силно проявен при неврози.

Показания: Остро развили се невротични реакции, проявяващи се с възбуда, тревожност и страхови изживявания.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Инжектира се венозно, еднократно в доза от 500 до 1000 mg.

Нежелани реакции: Поради бавното си елиминиране бромидите лесно могат да кумулират. Ограничаването на солта в храната при лечение с бромиди засилва действието им. Симптомите на хроничното отравяне (*бромизъм*) се изразяват в апатия, депресия, паметови смущения, конюнктивит, аспе bromica, хрема, бронхит, диария. Уринната екскреция на бромиди се засилва след приложение на хипертонични разтвори на натриев хлорид и салуретици.

Противопоказания: Свръхчувствителност към бромиди, тежка чернодробна или БН, туберкулоза, генерализирана атеросклероза, хакекия, малнутриция, високостепенна дехидратация, тетанус, дерматити, протичащи с повръщане и диария заболявания на СЧТ, бременност, кърмене.

SPECIES NEUROSAE CARDIALIS (ЕТ „Евелин-29“) – билков чай 1,5 g във филтър-пликета (оп. 20 бр.). В 1 саше има: Herba Leonuri – 540 mg, Folia Melissa – 450 mg, Flores et folia Crataegi 300 mg, Folia Menthae piperitae 150 mg и Herba absinthii 60 mg. Показан е като помощно средство при безсъние, сърдечни неврози, ИБС, ХСН. Едно пликче се запарва със 150 ml кипяща вода в продължение на 12 до 15 min. Подслажда се ad libidum. ДД е 3 чая (по 1 сутрин, на обяд и вечер) преди хранене. Лечебният курс е 15 до 20 дни.

SPECIES SEDATIVA (ЕТ „Евелин-29“) – билков чай 1,5 g във филтър-пликета (оп. 20 бр.). В 1 саше има: Radix Valerianae 255 mg, Herba Leonuri – 375 mg, Flores et folia Crataegi 225 mg, Flores Tiliae 450 mg и Folia Menthae piperitae 225 mg. Помощно седативно средство при безсъние, нервни изтощения, страхови изживявания. Едно пликче се запарва със 150 ml кипяща вода в продължение на 12 до 15 min. Подслажда се ad libidum. ДД е 3 чая (по 1 сутрин, на обяд и вечер) преди хранене. Лечебният курс може да продължи максимум до 6 мес. При трудности в заспиването вечер преди лягане се препоръчва да се запарват 2 филтър-пликета.

SUVOREXANT* (USAN)

●**Belsorma*** – таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg. Орексинът (хипокретин) се секретира от малък брой неврони (около 10 000 до 20 000), локализирани в хипоталамуса. Орексинови рецептори обаче има в повечето аксони на главния и гръбначния мозък. Орексинът е невротрансмитерен пептид, регулиращ будността, съня и апетита. При деструкция на клетките, продуциращи орексин, се развива нарколепсия и силно отслабване на мускулния тонус (катаlepsия). Препаратът Suvorexant потиска орексиновите рецептори и е показан при *безсъние*. Оралната ДД за възрастни варира от 5 до 20 mg. Може да предизвика сънливост, поведенчески промени, страх, нервност, раздразнителност, тъга, безапетитие, паметови смущения, нарушена концентрация на вниманието, мускулна слабост.

TINCTURA VALERIANAE (АТС код: N05CM09)

●**Tinctura Valerianae Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – в пластмасов флакон 20 ml (оп. 1 бр.). ●**Tinctura Valerianae Kupro®** („Купро 94“ ООД) – в пластмасов флакон 20 ml (оп. 1 бр.). ●**Tinctura Valerianae VT*** („Вета Фарма“ АД) – в пластмасов флакон 20 ml (оп. 1 бр.). ▲ Спиртно-водна тинктура, получена от корените на валерианата (20 g корени/73,5 ml 95% етанол и до 100 ml вода). Седативната активност на валерианата се дължи на комплекс от БАВ: етерично масло (до 2%) с основна съставка борилизовалерат (носител на специфична миризма), три групи валепотриати (притежаващи известно ГАМК-миметично действие), флавоноиди, изовалерианова киселина и др. Фитопродуктът притежава и известен спазмолитичен ефект върху СЧТ.

Показания: Повишена нервност и леки нарушения на съня при възрастни и деца.

Приложение: Предписва се в доза от 20 до 30 k в 1 чаена лъжичка или на бучка захар 3 пъти на ден при неврози, безсъние, слабо изразени спазми на СЧТ, климактерични оплаквания. Валериановата тинктура засилва потискащите ефекти върху ЦНС на други лекарства и на алкохола. На деца над 12 г. се препоръчва по 1 k/година възраст.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, непоносимост (поради специфичния мирис), деца под 12 г., бременност, кърмене, епилепсия, алкохолизъм.

VALERIANA® (Медика АД) – филмирани таблетки 30 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). Съдържа *Extr. Valerianae spissum*. Прилага се като *седативно и слабо спазмолитично средство* по 30–60 mg 3–5 пъти на ден.

VALERIANA MAX® (Медика АД) – филм-таблетки, съдържащи 200 mg Radix Valerianae (оп. по 10 и 20 бр.). Показан при тревожност, нервно напрежение и нарушения в съня, свързани със стрес. При *деца над 12 г., възрастни и ПНВ* обичайната дозировка е 3 x 1 таблетка на ден след хранене. При нарушения в съня се приемат еднократно ½ до 1 h преди лягане от 1 до 3 таблетки като ДД. Лечението продължава 2 до 4 седмици. Противопоказан при свръхчувствителност към съставките, деца под 12 г., бременност, кърмене.

VALEVIT® (Pharmazeutische Fabrik Montavit GmbH) – филмирани таблетки 30 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). В 1 таблетка има 100 mg сух екстракт от коренище на валериана и 90 mg сух екстракт от листа на маточина. Показан за облекчаване на леки симптоми на психически стрес. На деца над 12 г. и възрастни се препоръчва в ДД от 1 до 4 таблетки.

N06 ПСИХОАНАЛЕПТИЦИ

N06A Антидепресанти

☞ **Краткотрайната реактивна или вторична депресия**, често срещана, се развива в отговор на действителни стимули (скръб, печал, военни, респ. природни или технологични катастрофи) и др. **Голямата (меланхолична или рекурентна) депресия** е генетично обусловено биохимично разстройство, при което пациентите са неспособни да изпитат обикновени приятни преживявания и не се справят с обичайни житейски събития. **Маниако-депресивна психоза (циклофрения или депресия, свързана с биполярно афективно разстройство)** се проявява в две последователно развиващи се фази, съответно на депресия и мания.

☞ Антидепресантите **повишават нивото на NA и/или 5-HT в мозъка**, което при депресии е понижено. Някои препарати повлияват и допаминавите нива (Bupropion). В последно време бяха създадени мелатонергични антидепресанти (например Agomelatine – агонист на мелатониновите рецептори). Основните механизми на действие на антидепресантите се свързват с инхибиране на реуптейка (пресинаптичното усвояване на моноамини); блокиране на централните α_2 -адренергични рецептори и стимулиране екзоцитозата на NA, а също – инхибиране на MAO-A, метаболизираща моноамините в невроните на ЦНС. Повишените концентрации на моноамини в централните мозъчни синапси активират постсинаптичните моноаминоергични рецептори, което води до промени във вътречелъчната концентрация на медиатори от II ред. Това на свой ред видоизменя клетъчната протеинова експресия.

☞ Антидепресантите повишават синтеза на специфичен клетъчен протеин (a cyclic AMP response-element binding – CREB). Този протеин опосредства действието на цАМФ, като участва в регулацията на транскрипцията на гени, влияещи на други протеини, вкл. на произхождащия от мозъка невротрофичен фактор (BDNF), стимулиращ невронния растеж. При хронични депресии се установява загуба на глиални клетки в gyrus dentatus, hippocampus, n. amygdale и кората на префронталния лоб, а в слоя пирамидални клетки има атрофия на апикалните дендрити. Ролята на BDNF се поддържа от факта, че при стрес се намалява неговата експресия и се уврежда невrogenезата. Освен дефицит на моноамини в мозъка, при 50% от пациентите с депресия се установяват и **високи плазмени концентрации на кортизол**. Това показва, че в патогенезата на депресивните състояния вероятно е въввлечена хипоталамо-хипофизо-адреналната ос. Допуска се участие също и на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос.

● **Реуптейкови инхибитори на моноамини (DA, NA, 5-HT)**

▲ Неселективни реуптейкови инхибитори на NA и 5-HT (ТЦА): Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Imipramine*, Nortriptyline*

▲ Селективни серотонинови реуптейкови инхибитори (SSRIs): Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

▲ Селективни реуптейкови инхибитори на норадреналин: Maprotiline, Mirtazepine, Reboxetine

▲ Селективни реуптейкови инхибитори на допамин и норадреналин: Bupropion

● **Централни пресинаптични α_2 -блокери (тетрациклични антидепресанти):** Mianserine*, Trazodone

● **MAO инхибитори**

▲ Неселективни необратими MAO-A и MAO-B инхибитори: Nialamide*

▲ Селективни обратими инхибитори на MAO-A: Moclobemide

● **Мелатонергични антидепресанти:** Agomelatine

● **Други синтетични антидепресанти:** Duloxetine, Milnacipran, Oxidriptan, Tianeptine, Venlafaxin, Vortioxetine

● **Фитоантидепресанти, съдържащи екстракти от *H. perforatum*:** Esbericum®, Lai®, Remotiv®

N06AA Неселективни реуптейкови инхибитори на моноамини (ТЦА)

AMITRIPTYLINE – INN (АТC код: N06AA09)

● **Amitriptyline Meda®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▼ Има орална бионаличност $48 \pm 11\%$, СПП $94,8 \pm 0,8\%$, възрастово детерминиран $t_{1/2}$ 21 ± 5 h и ТПК от 60 до 220 ng/ml. ▲ Чрез деметилиране в черния дроб се превръща във фармакологично активен метаболит – **nortriptyline***, който потиска предимно връщането (uptake I) на серотонин и по-слабо на NA в аксоплазмата на централните моноаминоергични неврони. Терапевтичният ефект на амитриптилина и другите ТЦА се проявява след 7 до 10 до 14 дни, което вероятно се дължи на up-regulation (увеличаване броя на окупирани моноаминоергичните рецептори). Амитриптилин проявява също известен седативен ефект.

Показания: Депресивни фази на афективни разстройства, със или без психотични симптоми; рекурентно депресивно разстройство; органично афективно разстройство; шизоафективно разстройство от депресивен тип; депресия, свързана със шизофрения; депресия, свързана с продължително невролептично лечение; резерпинова депресия; реактивни депресии (дистимия, смесено тревожно-депресивно разстройство, депресивен синдром, развил се вследствие на силен стрес или затруднена адаптация); неорганична (първична) нощна енуреза, придружена с хипотоничен пикочен мехур; ментална анорексия и colon irritabile syndrome; психотични разстройства в детската възраст, свързани с депресивен синдром и/или тревожност; емоционални разстройства с типично първоначално развитие в детството; комплексни поведенчески емоционални разстройства; *тензионно главоболие*; *мигрена* (в междупристъпния период).

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При възрастни терапията започва с 25-50 mg, приети вечер. Постепенно, в зависимост от поносимостта, ДД се увеличава до 150-200 mg, разделени в 2-3 приема, като по-голямата част от ДД се назначава вечер. ДД постепенно се повишава. МДД е 300 mg. ПД е 25-50 mg на ден. При ПНВ лечението започва с ниски ДД от 25 до 50 mg/24 h. (2) При деца > 12 г. с депресивно заболяване амитриптилин се предисва в доза от 12,5 до 25 mg, 1-3 пъти на ден. При деца > 12 г., но с *enuresis nocturna* се приема само вечер от 12,5 до 25 mg.

Взаимодействия: Амитриптилин отслабва антихипертензивния ефект на гванетидин*, дебризоквин* и резерпин. В комбинация с алфа-адреномиметици може да предизвика тахикардия и хипертензия.

Нежелани реакции: ТЦА притежават известна *H₁-блокираща и М-холинолитична активност*. Във връзка с последната те проявяват характерни *атропиноподобни НЛР* (мидриаза, ксеростомия, запек, задръжка на урина, тахикардия). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към амитриптилин и някои от помощните вещества на продукта (лактоза, повидон, сукроза, магнезиев стеарат), ОМИ, нарушения на предсърдно-камерната проводимост, аритмии, стенокардия, манична възбуда, порфирия, тежка ЧН, комедикация с МАОИ, деца под 12 г.

CLOMIPRAMINE – INN (АТС код: N06AA04)

● **Anafranil®** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки по 10 и 25 mg (оп. по 10 и 30 бр.). В черния дроб кломипраминът се превръща в активен метаболит – N-дезметилкломипрамин при участие на CYP2A4, 2A9 и 1A2. Кломипрамин има СПП 97,6% и биологичен полуживот 21 h. Биологичният полуживот на дезметилкломипрамин е 36 h.

▲ Представлява ТЦА с известна седативна активност.

Показания: Депресивни епизоди със или без психични симптоми, рекурентно или биполарно афективно разстройство, депресия при шизофрения и шизоафективно разстройство.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Орално кломипрамин се предписва в ДД от 100 до 150 mg (в 2 приема). Сутрин се приема по-голямата доза. Последната доза се приема не по-късно от 3 часа следобед. МДД кломипрамин за възрастни е 250 mg (по FDA).

Нежелани реакции: Замаяност, сънливост, главоболие, паметови смущения, делир, халюцинации, повишена нервна раздразнителност, ЕПН, безсъние, гърчове; ксеростомия, запек, повишаване на апетита и т.м., гадене, неприятен вкус; мускулна слабост; сърдечни аритмии, хипотензия; дижурия, сексуална дисфункция; алопеция, фотосензитивност, алергични кожни реакции. **Противопоказания:** ОМИ, комедикация с МАО инхибитори, кърмене, повишена чувствителност към препарата или други ТЦА.

MAPROTILINE – INN (АТС код: N06AA21)

● **Ludiomil®** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10 и 25 mg (оп. по 50 бр.). ▼ Мапротилин има добра липофилност. След орално приложение се резорбира напълно, но бавно. Неговата МПК се получава след 6 до 16 h. Плазменият му полуживот е 43 h. Метаболизира се главно в черния дроб предимно до *дезметилмапротилин*. Около 57% се излъчва с урината и 30% с фекалиите под формата на метаболити, и само 2 до 4% – непроменен с урината.

▲ Мапротилин потиска *невроналното усвояване предимно на NA в мозъчната кора*. Мапротилин и дезметилмапротилин проявяват известен *H₁-блокиращ и М-холинолитичен ефект*. Засилват секрецията на GH, но не и на пролактин. *Антидепресивният ефект на мапротилина е съчетан и с анксиолитична активност*. Препаратът подобрява настроението, напрегнатостта, психомоторната потиснатост. Отстранява тревогата и соматичната симптоматика при маскирана депресия. Повлиява благоприятно ажитирани и психомоторно потиснати депресии. М-холинолитичното и кардиотоксично действие на мапротилина е значително по-слабо в сравнение с това на ТЦА. Мапротилинът обаче често провокира гърчове.

Показания: Депресивни епизоди, без или с психотични симптоми; рекурентно депресивно разстройство; кратък депресивен епизод, особено при ПНВ; смесено тревожно-депресивно разстройство.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) Първоначалната ЕД за *възрастни* е 25 mg, приета орално 1 до 3 пъти на ден или 75 mg 1 път на ден, след което постепенно се повишава до достигане на ефективната ДД. МДД е 150 mg. (2) При *деца* началната орална доза е 10 mg на ден.

Нежелани реакции: Атропиноподобни странични ефекти, световъртеж, отпадналост, кожни обриви, хипотензия. **Противопоказания:** Терапия с МАОИ (ако не е била спряна преди 2 седмици), епилепсия, глаукома, ДХП, тежки увреждания на бъбреците и черния дроб.

[N06AB] Селективни серотонинови реџптейкови инхибитори (SSRIs)

CITALOPRAM – INN (АТС код: N06AB04)

● **Antidepressa®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Citalec Zentiva®** (Zentiva) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Citalon®** (Hexal AG) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Dalsan®** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28 бр.). ● **Oropram®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Citalopram Vitania®** (Витания Фарма ЕООД) – филм-таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ● **Seropram®** (H. Lundbeck) – филм-таблетки 20 mg (оп. 28 бр.). ▼ Оралната бионаличност на циталопрам е 80%, *t_{max}* е 2 до 4 h, СПП е под 80%. Част от препарата се метаболизира в черния дроб чрез деметилиране, деаминиране и окисление, но непромененият циталопрам е доминиращото съединение в кръвната плазма. Неговата кинетика е линеарна. Постоянни плазмени нива се измерват след 1 до 2 седмици. Биологичният полуживот на циталопрама е около 36 h. Той и метаболитите му се екскретират с урината и фекалиите. За разлика от другите лекарства от същата фармакологична група циталопрам е много слаб инхибитор на изоензима CYP2D6, което обяснява намаления потенциал за развитие на НЛР и взаимодействия. ▲ Циталопрам е селективен инхибитор на пресинаптичното усвояване на 5-НТ със силен антидепресивен ефект. Афинитетът му към хистаминергичните, адренергичните и М-холинергичните рецептори е незначителен, което обяснява по-добрата му поносимост от страна на болните в сравнение с ТЦА и МАОИ. Антидепресивният ефект на препарата се развива след 2 до 4 седмици. Циталопрам не повлиява възбудно-проводната система на сърцето и артериалното налягане. Не предизвиква увеличаване на т.м. Той не потенцира действието на етанолола. Не влияе на кръвта, черния дроб и

бъбреците. Ниската честота на НЛР и сравнително слабият седативен ефект правят циталопрам подходящ за продължително антидепресивно лечение.

Показания: Циклофрения в депресивна фаза; депресивни състояния.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ДД циталопрам за възрастни е 20 mg орално. При необходимост тя може да бъде постепенно повишавана (МДД – 60 mg). При ПНВ (> 65 г.) се използва в по-ниска ДД (обикновено 20 mg). При необходимост ДД при ПНВ може да бъде увеличена до 40 mg. ДД циталопрам при УЧФ трябва да се намали до долната препоръчвана граница на дозовия интервал. За да се намали риск от рецидив и евентуален *suicidium*, лечението не трябва да е по-кратко от 6 мес.

Взаимодействия. При комедикацията на циталопрам с МАОИ може да се развият хипертонични кризи. Предполага се, че SSRI, към които принадлежи циталопрам, засилват серотонинергичните ефекти на суматриптан. Затова до намиране на други доказателства се препоръчва да не се прилагат едновременно циталопрам и суматриптан.

Нежелани реакции: Повечето НЛР са сравнително по-силно проявени през първите 1 или 2 седмици от започване на лечението и обикновено отзвучават с овладяване на депресията. *НЛР с честотата под 10% са:* Ксеростомия, гадене, седация, сънливост, засилено изпотяване, тремор. Честотата им спрямо плацебо е ниска (<10%); по-рядко се наблюдава брадикардия, която обикновено няма клинична стойност. В единични случаи се съобщава за гърчове. При *предозиране* на циталопрам са наблюдавани скованост на мимиката, сомнолентност, кома, епизоди на голям припадък, синусова тахикардия, нарушен нодален ритъм, изпотяване, повръщане, цианоза, хипервентиляция. Няма случаи, завършили фатално. *Острото отравяне с циталопрам* се лекува симптоматично (няма антидот) и поддържащо. Прави се стомашна промивка, възможно по-рано и пациентът се наблюдава няколко дни. Циталопрам не уврежда репродукцията и перинаталното развитие. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към циталопрам; деца (поради това, че безопасността и ефикасността на циталопрам в този случай остава недоказана); лечение с МАОИ (последното може да започне 7 дни след прекратяване приема на циталопрам). Циталопрамът не трябва да се назначава на пациенти, приемащи МАОИ. При необходимост лечението с циталопрам може да стартира най-рано 2 седмици след преустановяване на терапията с МАОИ. Ако пациентът "превключи" в манийна фаза, циталопрам трябва да се спре и да се предприеме подходящо лечение с невролептици.

ESCITALOPRAM – INN (ATC код: N06AB10)

● **Alvocital®** (Alvogen IPCo S. à r.l.) – филм-таблетки по 10, 15 и 20 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Ciprallex®** (Lundbeck Export A/S) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр). ● **Despra®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 10, 15 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28, 56 и 60 бр). ● **Elicea®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28, 56 и 60 бр). ● **Elicea Q-Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – диспергиращи се в устата таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр). ● **Eloryqa®** (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр). ● **Escipram®** (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 56 бр). ● **Escitalon®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Escitalopram Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр). ● **Escitalopram Cipla®** (Cipla Europe NV) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр). ● **Escitalopram Pliva®** (Pliva Ljubljana d.o.o.) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр). ● **Escitalopram Vera®** (Vera Pharma Kft) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Escitasan®** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Escititol®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Escitotab®** (Genthon BV) – филм-таблетки по 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 60 бр). ● **Escipram®** (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 и 60 бр). ● **Esobel®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28, 56 и 60 бр). ● **Esoprex®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр). ● **Esprolan®** (Medana Pharma S.A.) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр). ● **Esram®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр). ● **Essobel®** (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр). ● **Lenuxin®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр). ● **Mersinol®** (Medochemie Ltd) – филм-таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр). ● **Oroprex®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр). ▲ Есциталопрам е лявовъртящ изомер на циталопрам. Инхибирането на обратното поемане на 5-HT е единственият механизъм на действие, на който се дължи антидепресивния му ефект.

Показания: Големи депресивни епизоди; паническо разстройство със или без агорафобия.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При *голям депресивен епизод* лечението започва с ДД 10 mg в 1 прием. Есциталопрам се приема сутрин или вечер със или без храна. При необходимост, през интервали не по-малки от 7 дни, ДД може да се повиши до 20 mg. Обикновено са необходими 2–4 седмици за постигане на терапевтичен ефект. След овладяване на симптомите се налага лечението да продължи поне 6 мес. за консолидиране на постигнатия резултат. При *паническо разстройство със или без агорафобия* през първата седмица се препоръчва лечението да започне с ДД 5 mg, която след това да бъде увеличена на 10 mg. В случай на необходимост ДД може постепенно, през интервали от 1 седмица, да бъде увеличена до 20 mg. МДД есциталопрам за възрастни е 20 mg. Максимална ефективност се постига след около 3-месечна фармакотерапия. Лечението продължава още няколко месеца. ДД за ПНВ е 10 mg. МДД есциталопрам при УБФ е 10 mg. При прекратяване на есциталопрамовата терапия ДД следва да бъде постепенно намалявана в продължение на 1 до 2 седмици с цел избягване на развитието на НЛР на отнемане.

Взаимодействия: Метаболизмът на есциталопрам се медира главно от CYP2C19. Изоензимите CYP3A4 и CYP2D6 могат също да имат отношение към метаболизма на есциталопрам, но в по-малка степен. Метаболизмът на основния метаболит на есциталопрам частично се катализира от CYP2D6. Едновременната употреба на лекарства, инхибиращи

CYP2C19 (напр. омепразол), може предизвика увеличение на плазмените концентрации на escitalopram. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на такива лекарствени продукти и евентуално редуциране на ДД на антидепресанта.

Нежелани реакции: Най-чести те са през първата или втората седмица от започване на лечението и обикновено намаляват по сила и честота при продължително лечение. След продължително прилагане рязкото прекратяване приема на SSRIs може да предизвика феномена на отнемане. Следните системни НЛР са наблюдавани по-често при escitalopram, отколкото при плацебо в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания: отслабване на апетита, понижаване на либидото (до аноргазмия у жени), безсъние или сънливост, замаяност, вкусови нарушения, синусит, прозяване, гадене, диария или обстипация, еякулационни нарушения, импотентност, уморяемост, пирексия, потене. Няма специфичен антидот на циталопрам и есциталопрам. При остро отравяне е важно да се възстанови и поддържа дишането, да се направи стомашна промивка още при първа възможност, да се прецени необходимостта от използване на активиран въглен. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към escitalopram или някоя от съставките му; комедикация с неселективни необратими МАОИ.

FLUOXETINE – INN (АТС код: N06AB03)

● **Biflox®** („Актавис“ ЕАД) – капсули 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Sofluxen®** (Софарма АД) – капсули 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Има орална бионаличност >60%, СПП 94%, възрастово детерминиран $t_{1/2}$ 53±41 h и ТПК под 500 ng/ml. Флуоксетинът се деметилира в черния дроб до R- и S-норфлуоксетин (активни метаболити) с $t_{1/2}$ от 2 до 7 дни. Метаболизмът му е генетично детерминиран и малка част от човешката популация принадлежи към бавните метаболизатори. ▲ Избирателно блокира връщането на 5-HT в аксоплазмата на серотониновите неврони на ЦНС. Серотонинът се натрупва в синаптичната цепка и действа антидепресивно. М-холинолитичните и кардиотоксичните ефекти на флуоксетин са значително по-слаби в сравнение с тези на ТЦА.

Показания: Депресивно болни с толеранс към други антидепресанти; алкохолна абстиненция; *фобии; състояния, свързани със страх, напрежение, паника*; импулсивни и агресивни пациенти; *посттравматичен стрес*; bulimia nervosa, анорексия, затлъстяване; главоболие, невропатична болка, *хиперактивност, хипохондрия*, патологичен смях или плач; нарколепсия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: По 20 mg p.o. сутрин. Терапевтичният ефект при депресии се проявява след 10 до 14 дни. При липса на ефект ДД може да бъде постепенно повишена. МДД е 80 mg. При bulimia флуоксетин се прилага в ДД 60 mg. Спирането на терапията става постепенно.

Взаимодействия: При комедикация на флуоксетин със SSRI, с други антидепресанти или с литиеви соли се потенцира централното серотониново действие, което нерядко е полезно, но при някои пациенти може да предизвика т.нар. *серотонинов синдром* – *хипертермия, тремор, конвулсии*. Флуоксетин инхибира CYP2D. Това трябва да се има предвид при комедикация с лекарства, които се метаболизират от същия изоензим (flecainide*, vinblastine*, ТЦА), тъй като може да доведе до повишаване на техните плазмени концентрации. *При едновременно приложение на флуоксетин с антипсихотици като клозапин, халоперидол или тиоридазин се повишават тяхната плазмена концентрация.* При комедикация с тиоридазин дори се съобщава за дозозависимо удължаване на QTc-интервала, възникване на камерни аритмии (torsades de pointes) и внезапна сърдечна смърт. *Флуоксетин антагонизира антиконвулсивната активност на карбамазепин и фенитоин.* Препоръчва се повишено внимание при едновременното прилагане на *препарата с бензодиазепини*, защото се удължава времето на полуелиминиране на *диазепам и алпразолам*. Описани са единични случаи на възбуда, безпокойство и СЧ нарушения у пациенти, получаващи едновременно флуоксетин и триптофан. Флуоксетин *потенцира централното потискащо действие на етанола*. При едновременен прием на флуоксетин и суматриптан може да се появи хиперрефлексия и нарушения в координацията. Тъй като флуоксетин се свързва с плазмените белтъци във висока степен (94%), едновременното му приложение с лекарства, свързващи се също с тях, може да промени техните плазмени концентрации, както е случаят с антикоагулантите. Това изисква да се следи коагулационният статус, тъй като рискът от кървене се увеличава. Трябва да се има предвид *продължителния плазмен полуживот на активните метаболити на флуоксетин (2 до 7 дни)*, както и факта, че неговият метаболизъм е генетично детерминиран. Особено важно е да се спазва стриктно правилото за достатъчен интервал (от 2–3 седмици) без приемане на лекарство при смяната на флуоксетин с МАОИ. Няма достатъчно проучвания за ефективността от комбинирането на *препарата с електроконвулсивна терапия.*

Нежелани реакции: Ангиоедем, уртикария, диспнея; повръщане, диария, астения, анорексия със загуба на т.м., ксеростомия, хипомания или мания, безсъние, замаяност, гърчове, фебрилитет, сексуални смущения, изпотяване; рядко – хипонатриемия, апластична анемия, тромбоцитопения, панцитопения, цереброваскуларни нарушения, еозинофилна пневмония, гастроинтестинална хеморагия, панкреатит, *суицидни намерения*, вагинални кръвотечения. *Поради дългия плазмен полуживот на флуоксетин и неговите метаболити е нужен 5-седмичен интервал между прекратяване на терапията с него и включване на МАОИ.* **Противопоказания:** Деца <18 г.; тежки увреждания на чернодробната, бъбречната или кръвотворната функция; епилепсия; консумация на алкохол.

FLUVOXAMINE – INN (АТС код: N06AB08)

● **Fevarin®** (BGP Products B.V.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 15 h и СПП 80%. ▲ Избирателно блокира връщането на 5-HT в аксоплазмата на серотониновите неврони на ЦНС.

Показания: Психози и реактивни състояния, протичащи с депресивна симптоматика.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: По 50 mg p.o./12 h в продължение на ≥ 6 мес.

Нежелани реакции: Главоболие, сънливост, отпадналост, смущения в съня, повръщане, диария, повишение плазмените нива на трансаминазите, анорексия. В случай на *предозиране* флувоксамин или други SSRI са по-безопасни в сравнение с ТЦА. Освен това те не стимулират апетита и М-холинолитичните им ефекти са слаби.

PAROXETINE – INN (АТС код: N06AB05)

● **Depoxat**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Paroxat**[®] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Parix CP**[®] („СиПИ Медикал“ ЕООД) – таблетки по 20, 30 и 40 mg (оп. по 10, 14, 20, 28 и 30 бр.). ● **Paroxetine Hexal**[®] (Hexal AG) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Paroxetine Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Paroxetine Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 20 и 30 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84 и 100 бр.). ● **Rexetin**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Seroxat**[™] (SmithKline Beecham Ltd) – филм-таблетки 20 mg (оп. 30 бр.). ● **Xetanor**[®] („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има СГП 95% и $t_{1/2}$ 17 $\pm$ 3 h (удължаващ се с възрастта и степента на чернодробното увреждане). Метаболизира се чрез окисление, последвано от метилиране, глюкo- и сулфокоњугиране. Екскретира се с урината под форма на конюгати. ▲ Пароксетин избирателно блокира връщането на 5-НТ в аксоплазмата на серотониновите неврони на ЦНС. Отличава се с висок терапевтичен индекс.

Показания: Голям депресивен епизод, общесивно-компулсивно разстройство, паническо разстройство (със или без агорафобия), генерализирана тревожност, социална фобия, постравматично разстройство.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ДД пароксетин се назначава обикновено сутрин в 1 прием. При *депресии* препоръчваната ДД на възрастни е 20 mg. При необходимост ДД може да се увеличава с 10 mg през интервали от 14 дни, като МДД (по FDA) е 60 mg. При *панически разстройства* се препоръчва ДД 40 mg (но се започва с 20 mg дневно). *Обсесивно-компулсивни* разстройства се овладяват обикновено с ДД 40 mg.

Взаимодействия: Paroxetine инхибира CYP2D6. Това може да доведе до увеличаване плазмените концентрации на amitriptyline, nortriptyline, imipramine* и desipramine*, perphenazine*, thioridazine, propafenone и flecainide в случай на комедикация с тях. Cimetidine*, като ензимен инхибитор може да увеличи бионаличността на paroxetine.

Нежелани реакции: Гадене, сънливост или безсъние, необичайни сънища, потене, тремор, замъглено виждане, астения, ксеростомия, сексуална слабост, световъртеж, констипация, анорексия; рядко – обърканост, акатизия, суицидни намерения, агресия, влошаване на глаукома, *retentio urinae*, периферни отоци, синусова тахикардия, тромбоцитопения, *серотонинов синдром* (изразяващ се с възбуда, обърканост, диафореза, халюцинации, миалгия, артралгия, хиперрефлексия, миоклонус, хипертермия, студени тръпки, тахикардия, тремор), галкторея, мено/метрорагия, уртикария.

Противопоказания: Свръхчувствителност към пароксетин; комедикация с МАОИ, тиоридазин или пимозид; лица под 18 г.

SERTRALINE – INN (АТС код: N06AB06)

● **Asentra**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 28 бр.). ● **Sertraline Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 42 и 56 бр.). ● **Sertran**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Setaloff**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Stimuloton**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.) и 100 mg (оп. 14 и 28 бр.). ● **Zoloff**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Има СГП 99% и $t_{1/2}$ 23 h. ▲ Сертралин инхибира връщането на 5-НТ в невроните на ЦНС.

Показания: Различни форми и стадии на депресии, вкл. съпроводени с тревожност; *обсесивно-конвулсивни разстройства* при деца над 6 г. и възрастни; *панически разстройства*; *постравматично стресово разстройство*.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ДД се назначава в *един или два приема* – сутрин и вечер, *по време на хранене*. Терапевтичният ефект се проявява след 7 до 14 дни. При *депресия* или *обсесивно-компулсивно разстройство* лечението започва с ДД 50 mg *орално*. При *панически разстройства* то стартира с 25 mg/24 h сертралин и след 7 дни ДД се увеличава на 50 mg. МДД сертралин за възрастни е 200 mg.

Нежелани реакции: Дозозависима сомнолентност, понякога безсъние, тремор, главоболие, замаяност; ксеростомия, анорексия, констипация, повдигане, диспепсия, абдоминални болки; забавена еякулация, отслабено либидо; при *предозиране* – сомнолентност, повръщане, тахикардия, промени в ЕКГ, възбуда, мидриаза, единични случаи на смърт (при комедикация със средства, потискащи ЦНС и/или употреба на алкохол). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към сертралин или някое от помощните вещества, комедикация с МАОИ или с пимозид*.

N06AG MAO-A инхибитори

MOCLOBEMIDE – INN (АТС код: N06AG02)

● **Aurorix**[®] (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – филмирани таблетки 150 mg (оп. 30 бр.). ● **Moclobemid Sopharma**[®] (Софарма АД) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Моклобемид *селективно и обратимо инхибира* МАО-А и бързо увеличава съдържанието на NA, 5-НТ и DA в мозъка. По този механизъм той подобрява настроението и повишава двигателната активност.

Показания: Депресии и социална фобия.

Приложение: Моклобемид се приема *след хранене* в доза от 100 до 150 mg/8 h. МДД е 600 mg.

Взаимодействия: Моклобемид може да се комбинира без риск от развитие на НЛР с ибупрофен, литий, бензодиазепини, дигоксин, орални контрацептиви, невролептици, глибенкламид. Трябва да се избягва комедикацията с imipramine*, clomipramine*, tranylcypromine*, SSRI. Циметидин* и инхибиторите на микрозомалната монооксигеназа удължават метаболизма на моклобемид, поради което е необходимо 50% редуциране на неговата ДД. Комедикацията с pethidine, трябва да се избягва, поради потенциране на ефекта му. Моклобемидът потенцира действието на адреномиметиците.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, безпокойство, нарушения в съня, ксеростомия, неясно виждане, запек или диария. В сравнение с неселективните и необратими МАОИ (nialamide*), моклобемид има ниска чувствителност към *тирамин-съдържащи храни* (сирене, банани) и рядко може да предизвика хипертонични кризи. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към моклобемид; остри състояния на обърканост; комедикация с други МАОИ, деца, бременност, лактация.

N06AX Други антидепресанти

AGOMELATINE – INN (ATC код: N06AX22)

● **Valdoxan®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки 25 mg (оп. по 7, 14, 28, 42, 56, 84 и 100 бр.). Агомелатин стимулира МТ₁- и МТ₂-рецепторите, а също блокира 5-HT_{2C}-рецепторите в съответните синапси на ЦНС. Активирането на 5-HT_{2C}-рецепторите от серотонин потиска екзоцитозата на DA и NA, а тяхното блокиране увеличава екзоцитозата им в челния дял на мозъчната кора и води до антидепресивен ефект. Стимулирането на мелатониновите рецептори допринася за нормализиране на съня. Агомелатин е показан за лечение на *тежка депресия* у възрастни с *придружаваща безсъние*. Приема се орално един път на ден, вечер преди лягане в доза от 25 до 50 mg, със или без храна. Терапията продължава поне 6 мес. При започване на лечението, на 6, 12 и 24-та седмици трябва да се проследи състоянието на черния дроб с кръвни тестове. При УЧФ и пациенти с деменция е противопоказан.

BUPROPION – INN (ATC код: N06AX12)

● **Wellbutrin®** (Glaxo Group Ltd) – таблетки 150 mg със забавено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ▼ Има T_{max} 3 h (като СЧ му резорбция не се влияе от храната), СПП от 77 до 84%, бавен чернодробен метаболизъм, предимно уринна екскреция и време на полупелиминиране около 20 h (което позволява най-често ДД да се назначава в 1 прием). ▲ Бупропион е *селективен инхибитор на невроналното усвояване на DA и NA* в ЦНС. Повлиява слабо uptake 1 (невроналното усвояване) на 5-HT и не инхибира МАО.

Показания: За лечение на *депресивни състояния* и *никотинова зависимост* в помощ прекъсване на тютюнопушенето. Началото на лечението с препарата може да започне най-малко 2 седмици след спиране на приема на МАОИ. Установено е, че бупропион е подходящ също за лечение на *непушачи с депресия и затлъстяване*.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД при възрастни с *депресия* е 150 mg орално в 1 прием. Подобно на другите антидепресанти терапевтичният ефект на препарата може да не се прояви в пълна степен през първите 2 до 3 седмици от лечението. При липса на терапевтичен отговор се назначава по-висока доза. МЕД за възрастни е 150 mg, а МДД е 450 mg. По-високата ДД се разделя в два приема, като интервал между приемите трябва да бъде не по-малък от 8 h. След постигане на терапевтичен ефект състоянието на ремисия се поддържа с по-ниска ПД. Препоръчаната доза за bupropion не трябва да се превишава, поради гръчогенен дозозависим риск. При МЕД 150 mg bupropion два пъти дневно, възможността за поява на припадъци е около 0.1%. Рискът от развитие на припадъци при прием на bupropion е свързан с наличието на предразполагащи фактори. Поради това препаратът трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с един или повече предразполагащи фактори, понижаващи прага на иктафинната активност на ЦНС. Тук се включват: анамнеза за предшестваща травма на главата, тумор на ЦНС, предишна поява на припадъци, едновременен прием на други лекарства понижаващи прага на чувствителност към поява на припадъци. Поради риск от кумулация е необходимо намаляване на ДД bupropion при пациенти с бъбречна или ЧН. Приемът на bupropion при пациенти с характеропатия може да доведе до маниакални прояви по време на депресивната фаза на тяхното заболяване, или да активира латентна психоза при пациенти със склонност към такива прояви.

Взимодействия: Бупропион се метаболизира до своя главен активен метаболит *хидроксибупропион* под влияние на CYP2B6. Затова той трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с лекарства, влияещи върху функцията на този изоензим, като орфенадрин*, циклофосфамид, ифосфамид. Бупропион повишава плазмените нива на дезипрамин*. Този ефект е налице най-малко 7 дни след приема на последната доза bupropion. Едновременната употреба на bupropion и никотинови TTS, може да предизвика хипертензия.

Нежелани реакции: Треска, гръдна болка, астеничен синдром; зачервяване, постурален синдром, тахикардия, вазодилатация, повишено артериално налягане, синкоп; сомнолентност, главоболие, замаяване, безпокойство, страх, тремор, смущение в концентрацията и вниманието, депресия, припадъци, анорексия; намаляване на т.м.; ксеростомия; гадене, констипация, абдоминална болка, повръщане; обриви, пруритус, изпотяване, ангиоедем, диспнея, бронхоспазм; рядко – анафилактичен шок, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson; шум в ушите, влошено зрение, промени във вкуса. *Предозирането* на бупропион води до засилване на описаните по-горе НЛР, като освен това се наблюдават сънливост, халюцинации, загуба на съзнание и др. В случай на предозиране се препоръчва хоспитализация. Ако пациентът е в съзнание, трябва да се предизвика повръщане и промивка с активен въглен през 6 h. В случай, че пациентът е в състояние на ступор или има конвулсии се прави интубация и лаваж на стомаха. Тези мерки имат ефект,

ако се предприемат до 12 h след предозирането. **Противопоказания:** Пациенти със свръхчувствителност към бупропион или някоя от неговите съставки; пациенти с припадъци; комедикация с други препарати, съдържащи бупропион или с MAOI; настояща или минала анамнеза за предшестваща булимия, анорексия или невроза.

DULOXETINE – INN (ATC код: N06AX21)

● **Aritavi®** (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.).
● **Dulasolan®** (G.L. Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 84 бр.).
● **Dulodet®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.).
● **Duloxgamma®** (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 28, 30 и 100 бр.).
● **Duloxetine Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви капсули по 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.).
● **Duloxetine Alvogen®** (Alvogen IP Co. S.à.r.l.) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 7, 28, 30 и 98 бр.).
● **Duloxetine Lilly®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 7, 28 и 98 бр.).
● **Duloxetine Mylan®** (Generics UK Ltd) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 28 и 98 бр.). ● **Duloxetine Sandoz®** (Sandoz d.d.) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 28, 30 и 98 бр.). ● **Duloxetine Zentiva®** (Zentiva k.s.) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 28 и 98 бр.). ● **Duloxi®** (Фармаконс АД) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. съответно по 28 и 30 бр.). ● **Dulsevia®** (KRKA) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Onelar®** (Medochemie Ltd) – стомашно-устойчиви капсули по 30 и 60 mg (оп. по 7, 28, 30, 56 и 84 бр.). ▲ Дулоксетин инхибира реџптейка на 5-HT и NA в ЦНС. Има известно блокиращо действие спрямо реџптейка на DA в префронталния кортекс. Проявява антидепресивна и аналгетична активност.

Показания: Големи депресии, генерализирано тревожно разстройство, *невропатична болка* (вкл. свързана с диабетична периферна невропатия), фибромиалгия, *intcontinentio urinae*.

Приложение: Препоръчителната начална ДД при *възрастни* обикновено е 30 mg в 1 прием, със или без храна. При пациенти с незадоволителен клиничен отговор ДД трябва да се повиши на 60 mg (като това в повечето случаи е ПД). МДД е 120 mg.

Нежелани реакции: Гадене, сънливост или безсъние, замаяност, ксеростомия, главоболие, сексуална дисфункция, суицидни намерения, хипергликемия, СЧ кръвоизливи. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, комедикация с MAOI или триптани (опасност от развитие на серотонинов синдром), неконтролирана глаукома с тесен корнеален ъгъл, пациенти под 18 г.

HERBA HYPERICI (ATC код: N06AX17)

● **Esbericum®** (Shaper & Brummer GmbH & Co.KG) – капсули (оп. по 60 и 100 бр.), съдържащи екстракт от жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L. – *St. John's Wort*), стандартизиран по отношение на флавоноида *хиперицин* (0,25 mg/капсула). ● **Laif 600** (Байер България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 612 mg сух екстракт от стръковете на жълтия кантарион (оп. по 20, 60 и 100 бр.). ● **Laif 900** (Байер България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 900 mg сух екстракт от стръковете на жълтия кантарион (оп. по 20, 60 и 100 бр.). ● **Remotiv®** (Ewopharma International s.r.l.) – обвити таблетки 250 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ▲ Таблетките са стандартизирани спрямо съдържанието на биофлавоноида *хиперицин*. В последно време се счита, че по-голямо значение за антидепресивната активност на екстрактите от жълт кантарион има *хиперфорин*. Той инхибира реџптейка на моноамини, а също на MAO-A и MAO-B. Стимулира GABA-рецепторите.

Показания: Лабилно настроение, безспокойство, потиснатост, страх, състояние на напрегнатост, неспокоен сън.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На *възрастни* (вкл. ПНВ) и деца > 12 г. фитопродуктите се назначават в ДД 1 таблетка с малко течност. Таблетката се приема сутрин или вечер по време на хранене или след него. ДД за деца от 6 до 12 г. е 250 mg. Esbericum се приема от *възрастни* в ДД 1 капсула.

Взаимодействия: Екстрактите от жълт кантарион действат като *ензимни индуктори* на CYP450, поради което могат да намалят ефектите на кумариновите антикоагуланти, циклоспорина, дигоксина, оралните хормонални контрацептиви, индинавира.

Нежелани реакции: Ксеростомия (в 8% от наблюдаваните случаи), главоболие (1–2%), изпотяване, отпадналост, замаяване (<1%), СЧ дискомфорт (4–6%), зачервяване на кожата (в този случай лечението трябва да се прекрати и да се изследва кожната симптоматика), повишена чувствителност към светлина. В проучване с 19 доброволци Remotiv не е увредил способността за шофиране и работа с машини. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към жълт кантарион или някоя от съставките на Remotiv, фотосензитивни пациенти (по-често срещани при лица със светла кожа), деца под 6 г.; комедикация с триптани, нефазодон, тразодон, сертралин, поради повишаване риска от НЛР; при комедикация със сертралин съществува риск за развитие на серотонинов синдром (особено при ПНВ).

MILNACIPRAN – INN (ATC код: N06AX17)

● **lxel®** (Pierre Fabre Medicament) – капсули по 25 и 50 mg (оп. по 14, 28, 56 и 112 бр.). ▲ Инхибира пресинаптичното усвояване на NA и 5-HT в ЦНС. В сравнение с повечето ТЦА неговият афинитет към централните и периферните мускаринергични, α1-адренергични и H1-хистаминергични рецептори е много слаб.

Показания: Епизоди на тежка депресия. Терапевтичната ефикасност на препарата в това отношение е равна на останалите ТЦА, но отстъпва на тази на кломипрамина.

Приложение: Предписва се *орално по време на хранене*. ДД се разделя в два приема. Препоръчва се при *възрастни* с НБФ лечението да започне с по 50 mg lxel *сутрин и вечер*. Терапевтичният ефект се проявява след 2 до 3 седмици. При УБФ се използват по-ниски ДД. Лечението на един депресивен епизод продължава не по-малко от 6 мес. и се спира постепенно. Повишено внимание е необходимо при БН (налага се промяна в дозирането), ДХП и други

генитоуринарни разстройства (възможни са микционни нарушения), глаукома, неконтролирана АХ, кардиомиопатии. Като при всяко лечение с антидепресанти, отстраняването на психомоторната инхибция може да предхожда антидепресивното действие на препарата, поради което суицидният риск персистира в първите няколко седмици на лечението. Ако депресивният епизод премине в мания, лечението с милнаципран незабавно се прекратява.

Нежелани реакции. Наблюдават се обикновено през първите 14 до 21 дни и най-често след това отзвучават. Изразяват се в световъртеж, тревога, изпотяване, дижурия, топли вълни; по-рядко – гадене, повръщане, ксеростомия, констипация, тремор, безпокойство, палпитации. Изключително рядко се съобщава за развитие на т. нар. *серотонинов синдром* (по-често в случай на комедикация с МАОИ или литий), умерено повишение на плазмените нива на трансaminaзите без клинична симптоматика, кожни обриви. При придружаващото депресията СС заболяване може да се развие хипертензия (а в някои случаи – ортостатична хипотония), палпитации. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към милнаципран, деца <15 г. (поради липсата на клинични данни), бременност, лактация (препаратът преминава в кърмата); комедикация с МАОИ, СГ (поради потенциране на хемодинамичните им ефекти), суматриптан или други триптани (поради вазоконстриктивен риск и развитие на хипертензия), литиеви препарати, клонидин и неговите аналози, адренормиметици.

MIRTAZAPINE – INN (АТС код: N06AX11)

● **Esprital®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 30 и 45 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Mirtazapine Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – диспергиращи се в устата таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 6, 18, 30, 48, 90 и 98 бр.). ● **Mirtazapine Bluefish®** (Bluefish Pharmaceuticals AB) – диспергиращи се в устата таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 6, 8, 30, 48, 90 и 98 бр.). ● **Mirzaten®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 30 и 45 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Mirzaten Q Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – диспергиращи се в устата таблетки по 15, 30 и 45 mg (оп. по 6, 10, 12, 14, 18, 30, 48, 50, 56 и 60 бр.). ● **Remitra®** („Активис“ ЕАД) – филм-таблетки по 30 и 45 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 50%, СГП 85%, $t_{1/2}$ 20 до 40 h и T_{max} 2 h. ▲ Миртазапин е централно действащ пресинаптичен α_2 -блокатор. Той засилва норадреналиновата екзоцитоза. Освен това потенцира централната серотонинергична медиация. Приема се, че и двата енантиомера на миртазапин притежават антидепресивна активност, като S(+) енантиомера блокира α_2 - и 5-HT₂-рецепторите, а R(-) енантиомера блокира 5-HT₃-рецепторите. Миртазапинът притежава също и централно H₁-блокиращо действие, което определя неговия седативен ефект.

Показания: Епизоди на тежка депресия.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Миртазапин има $t_{1/2\beta}$ от 20 до 40 h, което го прави подходящ за еднократно дневно дозиране. Препоръчва се лечението да продължи поне 4 до 6 мес. след пълното изчезване на депресивната симптоматика. После ДД постепенно се намалява и лечението може да спре. Ако лечението е проведено с адекватната доза миртазапин, след 2 до 4 седмици се получава положителен отговор. Ако този отговор е недостатъчен, предписаната ДД трябва да се увеличи до достигане на МДД от 45 mg. Ако след още 2 до 4 седмици няма положителен отговор, лечението трябва да бъде спряно. Таблетки се приемат преди лягане вечер. Ефективната ДД варира от 15 и 45 mg. Началната ДД обикновено е от 15 до 30 mg. Препаратът не трябва да се прилага едновременно с МАОИ или по-рано от 2 седмици след преустановяване на лечение с тях. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не употребяват алкохол.

Взимодействия. При комедикация с ензимния инхибитор циметидин* оралната бионаличност на миртазапин може да се повиши с повече от 50%. Миртазапин потенцира потискащото действие на алкохола върху ЦНС и седативния ефект на бензодиазепините.

Нежелани реакции. Миртазапин практически няма антихолинергична активност и в терапевтични дози (до 45 mg/24 h) не влияе върху ССС. Той може да предизвика повишение на апетита и т.м., сънливост, отслабване на вниманието (намаляването на дозата обикновено не намалява проявите на седация, но може да отслаби антидепресивния ефект); отоци, световъртеж; главоболие; в редки случаи – ортостатична хипотензия, мания, конвулсии, инсулти, тремор, миоклонус, остро потискане на функцията на костния мозък (еозинофилия, гранулоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения), повишение на активността на серумните трансaminaзи, екзантем, парестезия. **Противопоказания:** Деца, повишена чувствителност към миртазапин, хематологични заболявания.

OXITRIPTAN – INN (АТС код: N06AX01)

● **Neolexan SR®** (Неофарм България ЕООД) – таблетки със забавено освобождаване по 50, 100 и 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). Представлява 5-хидрокситриптофан, който е *предшественик на биогенния моноамин серотонин* (5-хидрокситриптами – 5-HT). В САЩ, Канада и Великобритания се използва като ХД при депресии, а също като средство за потискане на апетита и при безсъние. Като *антидепресивен агент* окситриптан се предписва на възрастни най-често в доза 50 mg 3 пъти на ден. След 2 седмици ДД при необходимост може да се удвои. МДД триптофан за възрастни е 900 mg. При *безсъние* се препоръчва да се приемат от 50 до 300 mg окситриптан 30 до 45 min преди лягане. По принцип обаче първата доза окситриптан трябва да е ниска – 50 mg, защото продуктът може да предизвика гадене. В случай, че окситриптан се прилага по време на диета за *отслабване*, се препоръчва да се приема по 50 mg 20 min преди хранене. Независимо, че две клинични изследвания са показали наличието на антидепресивна активност на окситриптан все още липсват метанализи от мащабни добре контролирани клинични изпитвания.

REBOXETINE – INN (АТС код: N06AX18)

● **Edronax®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 4 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Ребоксетин е *структурно близък на ТЦА*. Препоръчва се лечението на депресиите да започне с орална доза 4 mg 2 пъти на ден. При липса на клиничен отговор ДД може да се повиши на 12 mg. Препаратът е показан също при нарколепсия. В малък брой случаи ребоксетин може да предизвика М-холинолитични НЛР (ксеростомия, обстипация, задръжка на урина, тахикардия), световъртеж. При

ДД > 8 mg при мъже може да се наблюдава импотенция. Той е относително безопасен в случай на предозиране. Повишено внимание е необходимо при пациенти с глаукома или *retentio urinae*.

TIANEPTINE – INN (АТС код: N06AX14)

● **Atinepte®** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки 12.5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coaxil®** (Les Laboratoires Servier) – филм-таблетки 12.5 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Tialera** (Alvogen IPho. S.à.r.l.) – филм-таблетки 12.5 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 60 и 90 бр.). ▲ Tianeptine увеличава активността на пирамидалните клетки в хипоталамуса. Не повлиява холинергичната медиация.

Показания: Големи депресивни епизоди; лека, умерена или тежка депресия.

Приложение: Лечението започва с 12,5 mg p.o./8 h тианептин преди хранене. При ПВН, а също при ХБН дозата е 12,5 mg/12 h.

Нежелани реакции: Болки в корема, повръщане, запек, ксеростомия, безапетитие, безсъние, сънливост, отпадналост, тахикардия, световъртеж, главоболие, тремор, суицидни намерения и поведение, миалгии. **Противопоказания:** Комедикация с MAOI, деца <15 г., бременност, кърмене. В случай на планова хирургичка операция 7 до 14 дни преди нея ДД постепенно се намалява и 24 до 48 h преди операцията тианептин се спира.

TRAZODONE – INN (АТС код: N06AX05)

● **Trazomed®** (Алапис България ЕООД) – перорален разтвор с концентрация 10 mg/ml в стъклен флакон с обем 120 ml (оп. 1 бр.) и по 150 mg (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trittico®** (Анжелини Фарма България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 75 mg (оп. 30 бр.) и 150 mg (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trittico XR®** (Анжелини Фарма България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 150 и 300 mg (оп. по 10, 14, 20, 28 и 30 бр.). ▲ Тразодон притежава централно и периферно пресинаптично α_2 -блокиращо действие.

Показания: Неврогенни, соматогенни и ендогенни депресии.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Лечението започва с ДД от 150 до 200 mg, разделена в 3 орални приема. МДД за възрастни е 600 mg. Поради изразеното си не само централно, но и периферно пресинаптично α_2 -блокиращо действие тразодон в отделни случаи може да предизвика *продължителен приапизъм и retentio urinae, изискващи спиране на лечението*. Много рядко при пациенти, лекувани с препарата, се установява слабо намаляване на белите кръвни клетки, което не изисква прекъсване на лечението. По-рядко в сравнение с ТЦА тразодон може да предизвика брадикардия и ортостатична хипотензия, придружена от евентуална компенсаторна тахикардия.

Взаимодействия: Тразодон потенцира ефектите на алкохол, барбитурати и други вещества, потискащи ЦНС.

Нежелани реакции: Нарушения на съня (сънливост/безсъние), главоболие, чувство на напрегнатост, световъртеж, замаяност, обриване, екстрапирамидни нарушения, гърчове; гадене, повръщане, отслабване на апетита, ксеростомия, конституционална/диария, хепатит, хипотензия, тахикардия, понякога – брадикардия; отпадналост, мускулен тремор, кожни обриви; *priapismus, retentio urinae*. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата.

VENLAFAXINE – INN (АТС код: N06AX16)

● **Alfaxin® 75** (Алапис България ЕООД) – капсули с удължено освобождаване 75 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Alfaxin® 150** (Алапис България ЕООД) – капсули с удължено освобождаване 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Alventa®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули с удължено освобождаване по 37.5, 75 и 150 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Deprexor ER®** (Софарма АД) – капсули по 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Efectin ER®** (Pfizer Europe MA EEIG) – капсули по 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30 и 100 бр.). ● **Efexiva XR®** (Sandoz d.d.) – капсули по 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 14, 28, 30, 60 и 100). ● **Elify XR®** (Medochemie Ltd) – капсули по 37.5, 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Estac®** (Ozone Laboratories BV) – капсули по 37.5, 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 28 и 98 бр.). ● **Ivrix®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – таблетки по 37.5 и 75 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Lanvexin®** (G.L. Pharma GmbH) – капсули с удължено освобождаване по 75 и 150 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 бр.). ● **Laroxin SR®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули с удължено освобождаване по 37.5, 75 и 150 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 98 и 100 бр.). ● **Tifaxin SR®** (Stada Arzneimittel AG) – капсули с удължено освобождаване по 37.5, 75 и 150 mg (оп. по 20, 28, 30, 98 и 100 бр.). ● **Venlacon PR®** (Фармаконс АД) – капсули с удължено освобождаване по 75 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ● **Velaxin®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули с удължено освобождаване по 37.5, 75 и 150 mg (оп. по 2, 14 и 30 бр.). ● **Venlafectin®** („Чайкафарма“ АД) – капсули по 75 и 150 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 бр.). ● **Venlift®** (Ranbaxy UK Ltd) – капсули с удължено освобождаване по 37.5, 75 и 150 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ▼ Препаратът има ниска орална бионаличност (10%) поради бърз чернодробен метаболизъм до активен метаболит с $t_{1/2}$ 10,3±4,3 h. ▲ Венлафаксин блокира усвояването (uptake I) на 5-HT и NA в ЦНС.

Показания: Депресивни състояния, вкл. депресия, съчетана с тревожност; социално тревожно разстройство; генерализирано тревожно разстройство; за предотвратяване на релапс на депресивен синдром или поява на нови депресивни епизоди.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва със 75 mg, разделена на 2 приема по време на хранене (капсулите с удължено освобождаване могат да се приемат 1 път дневно). При необходимост ДД може да бъде повишена след една седмица до 150 mg. МДД 375 mg. При умерена степен на УБФ или УЧФ ДД се намалява наполовина и се назначава в 1 прием. Необходимо е мониториране на артериалното налягане при пациенти, които приемат венлафаксин >200 mg/ 24 h. Той

трябва да се прилага внимателно на пациенти с данни за епилепсия и трябва да бъде прекъснат при пациенти, развиващи гърч. Пациенти със суицидни намерения следва също да бъдат наблюдавани с повишено внимание по време на терапията.

Нежелани реакции: Гадене, главоболие, безсъние, ксеростомия, сънливост, замаяност, астения, изпотяване, нервност, констипация, диспепсия, коремни болки, безпокойство, сексуална дисфункция, зрителни нарушения, вазодилатация, повръщане, тремор, парестезии, студени тръпки, хипертензия, палпитации, загуба на т.м., ажитация, кожен обрив, обратимо повишаване на чернодробните ензими и промяна в концентрацията на серумния холестерол; във високи дози – постурална хипотензия, конвулсии, комедикация с МАОИ.

VORTIOXETINE – INN (АТС код: N06AX26)

● **Brintellix®** (H. Lundbeck A/S) – филмирани таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 28, 56 и 100 бр.); перорални капки 2%. ▲ Антидепресант с недоизяснен механизъм на действие: инхибира серотониновия реъптейк в ЦНС, но освен това е пълен агонист на 5-HT_{1A}-рецептори, парциален агонист на 5-HT_{1B}-рецептори и антагонист на 5-HT₃, 5-HT_{1D} и 5-HT₇-рецептори.

Показания: Голяма депресия при възрастни.

Приложение: Обичайната доза е 10 mg в един орален прием. При ПНВ терапията започва с ДД 5 mg. Лечението продължава ≥ 6 мес.

Нежелани реакции: Гадене в 10% от случаите (в първите 2 седмици от терапията), повръщане, диария, серотонинов синдром, сърцебиене, промени в артериалното налягане, фебрилитет, потене, мускулна скованост, повишена склонност към кървене (особено на фона на терапия с орални антикоагуланти или НСПВЛ), хипомания, хипонатриемия (с главоболие, нарушена концентрация на вниманието, конфузия, паметови смущения). **Противопоказания:** Комедикация с МАОИ.

N06B Психостимуланти и ноотропни лекарства

N06BA Адrenomиметици с централно действие

ATOMOXETINE – INN (АТС код: N06BA09)

● **Atomoxetine®** (Zentiva k.s.) – капсули по 18, 25, 40, 80 и 100 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Atomoxetine Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 10, 18, 25, 40, 80 и 100 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ▼ Атомоксетин има орална бионаличност от 63 до 94%, СПП 98% и елиминационен полуживот 3,6 при бързите и 21 h при бавните метаболити. Последните включват 7% от представителите на кавказката популация. Основният ензим, метаболизиращ този продукт, е CYP2D6. Екскретира се с урината под форма на глюкуронид. ▲ Атомоксетин е мощен селективен норденалинов реъптейков инхибитор (SNARI).

Показания: Синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност при деца над 6 г. и юноши като част от комплексна цялостна програма. Продуктът е показан и при възрастни, ако наличието на същия синдром е потвърдено още в детството.

Приложение (1) При деца и юноши с т.м. <70 kg лечението стартира с ДД 0,5 mg/kg в един орален прием. След 7 дни ДД се повишава до 1,2 mg/kg в един прием. Не са установени допълнителни ползи от ДД по-високи от 1,2 mg/kg. **(2)** При деца и юноши с т.м. >70 kg атомоксетин се прилага в същите ДД както при възрастни, като обикновено в първите 7 дни се започва с ДД 40 mg орално. Препоръчаната ПД е 80 mg дневно. МДД за възрастни е 100 mg.

НЛР при деца: Главоболие (в 19% от случаите), отслабване на апетита (16%), болка в корема (18%); в 10 до 11% – гадене, повръщане и сънливост; отпадналост, летаргия; приапизъм. Поради промените в симпатиковия тонус са възможни: повишение на артериалното налягане (в около 10% от случаите), тахикардия (10%), но също – ортостатична хипотония (0,2%) и синкоп (0,8%). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към атомоксетин, комедикация с МАОИ, тесноъгълна глаукома, феохромоцитом, тежки СС или мозъчно-съдови нарушения, деца под 6 г.

METHYLPHENIDATE – INN (АТС код: N06BA04)

● **Concerta®** (Johnson & Johnson D.O.O.) – таблетки 18 mg с удължено освобождаване (оп. по 20 и 30 бр.). ● **Medikinet®** (Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Medikinet MR®** (Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG) – капсули по 5, 10, 20, 30 и 40 mg с удължено освобождаване (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Methylphenidate Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки от 18, 27, 36 и 54 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30 и 100 бр.). ▲ Метилфенидат е рацемична смес от L- и D-изомери, като последният изомер е фармакологично по-активен от първия. Предполага се, че метилфенидат блокира връщането на NA и DA в пресинаптичните неврони на мозъка и повишава освобождаването на тези биогенни моноамини в екстраневроналното пространство на ЦНС. С това може да се обясни мекият психостимулиращ и известен ноотропен ефект на препарата, които продължават до 12 h.

Показания: Метилфенидат се използва като част от цялостна програма за лечение на *разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност при деца над 6 г. и юноши*. Диагнозата трябва да е поставена в съответствие с указанията на МКБ-10 и да се основава на задълбочена анамнеза и оценка на пациента. Адекватната диагноза изисква използване на медицински и специфични психологични, образователни и социални ресурси. Способността за обучение може да бъде или да не бъде увредена. Употребата на метилфенидат трябва да се ограничи само до деца, които се нуждаят от лекарствен продукт в продължение на целия ден, след като той е бил приет сутринта.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препоръчителната доза метилфенидат е 18 mg на ден, сутрин. МДД е 54 mg. Ако не се наблюдава клинично подобрение след адекватно дозиране в продължение на 30 дни, приемът трябва да се прекрати.

Нежелани реакции: Главоболие (в 26%), анорексия (14%), безсъние (14%), гастралгия (12%), хипертензия, тахикардия, стенокардни пристъпи, гадене и/или повръщане, ксеростомия, диспепсия; намаляване на т.м.; мускулни крампи на краката; замаяност, сънливост, мравучкания, тикове, говорни нарушения, световъртеж; тревожност, депресия, враждебност, емоционална лабилност, апатия, объркване, халюцинации, гърчове, нарушения на съня, абнормно мислене, суицидни опити; засилена кашлица, епистаксис; кожни обриви; диплопия; често уриниране, хематурия; левкопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към метилфенидат или някое от помощните вещества на метилфенидат; пациенти с изразена тревожност и напрежение (тъй като метилфенидат може да засили тези симптоми), глаукома; анамнеза или диагноза за синдром на Tourette; хипертиреоидизъм; тежка angina pectoris; тежка АХ; тежка депресия, анорексична невроза, психотични симптоми или суицидни тенденции (метилфенидат може да влоши тези симптоми); лекарствена зависимост или хроничен алкохолизъм; комедикация с МАОИ (вкл. 14 дни след спиране на приемането им, тъй като метилфенидат може да провокира хипертонични кризи); бременност; възрастни пациенти.

MODAFINIL – INN (ATC код: N06BA07)

● **Aspendos®** (Medochimie Ltd) (*не е в наличност*) – таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Притежава психостимулираща активност. Не повлиява значимо централните моноаминоергични рецептори. Механизмът му на действие е неизяснен.

Показания: Прекомерна сънливост у възрастни, свързана с нарколепсия или каталепсия. Диагностицирането на разстройството на съня се извършва съгласно съответната международна класификация (ICSD2), възприета за подобни случаи.

Приложение: Препоръчаната начална ДД за възрастни е 200 mg модафинил орално. Тя може да бъде приета еднократно сутрин или разделена на две ЕД – съответно по 100 mg сутрин и на обед. МДД е 400 mg. Не е изследвана дългосрочната терапевтична ефективност на модафинил за период по-голям от 9 седмици, както и при пациенти с ХБН. При болни с ЧН и ПНВ дозата се понижава с 50%.

Нежелани реакции: Замъглено зрение, замаяност, кожни обриви, затруднено дишане и оток на лицето, промени в настроението и мисленето, агресивност, разсеяност, объркваност, усещане за прекомерно щастие и загуба на връзката с реалността, депресия, суицидни мисли и поведение, главоболие, астения, ритъмни нарушения, ксеростомия, безапетитие, запек или диария, скованост и/или изтръпване на крайниците, повишени чернодробни ензими, безсъние. **Противопоказания:** Данни за свръхчувствителност към модафинил; неконтролирана АХ; сърдечна аритмия, лактазен дефицит, шофиране.

N06BC Ксантинови производни

CAFFEINE – INN (ATC код: N06BC01)

● **Coffeinum purum*** – прах. ● **Coffeinum-Natrio benzoicum** – разтвор 20% 1 ml. ▼ Кофеин е алкалоид с рК_b 0,8, поради което се резорбира бързо и във висока степен още в стомаха. Неговият t_{1/2} е 4–5 h. Метаболизира се под влияние на ензима ксантиноксидаза, без да се превръща в пикочна киселина. Затова препарати и напитки, съдържащи кофеин, могат да се приемат и от болни от подагра. ▲ Психостимулиращият ефект на кофеина се дължи на *пряко възбуждащо действие върху кората на главния мозък и ретикуларната формация*. Той е по-силен при слаб тип нервна система и състояние на изразена умора. В по-високи дози кофеинът *увеличава контрактилента на скелетните мускули*, защото повишава освобождаването на калциеви йони от ендоплазматичния ретикулум и освен това улеснява екзоцитозата на АСн в нервно-мускулите синапси. В резултат умората отслабва и мускулната активност се повишава.

Неговата *аналгетична активност* (активирането на дихателния и съдодвигателния център в продълговатия мозък) се проявява също от от високи дози. Кофеинът стимулира сърдечната дейност и разширява коронариите, но едновременно с това *засилва кислородната консумация в миокарда* (злокачествен коронародилатор). *Разширява съдовете на бъбреците и скелетните мускули, а свива коремните и мозъчните*. Той действа *бронхоспазмолитично*, тъй като *потиска фосфодиестеразата* и води до натрупване на неразграден цАМФ в гладкомускулните клетки на бронхите. Според някои клинични наблюдения *прекратяването на консумацията на кафе у пациенти с хиперхолестеролемия може да доведе до понижаване плазмените нива на холестерол*. Това вероятно се дължи на намаляване количеството на цАМФ в мастоцитите и потискане на липолизата. Кофеинът *стимулира стомашната секреция* и понякога се използва като диагностичен тест (кофеинова проба). Има слаба диуретична и известна афродизиачна активност (вероятно с централен механизъм).

Показания: Респираторна депресия, свързана с предозиране на потискащи ЦНС средства, вкл. остро алкохолно отравяне, барбитурова интоксикация и др.; симптоматично облекчаване на цефалгия след спинална пункция.

Рискова категория за бременност: В; С (при консумация > 7–8 кафета дневно).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Чистият кофеин се прилага *орално* под формата на прах в ДД от 25 до 100 mg. Той е по-трудно разтворим във вода, за разлика от двойните му соли. *Coffeinum-Natrio benzoicum* се инжектира *подкожно, мускулно или венозно* в доза 200–300 mg. МЕД 500 mg, МДД 1000 mg.

Взаимодействия: Кофеинът *потенцира действието на аналгетиците при главоболие*, защото улеснява проникването им в мозъка и влиза в състава на много аналгетични препарати (*Acefein, Benalgin, Paracofdal*). Той се комбинира често с ерготамин в състава на антимигренозни препарати (например *Coffergamin*).

Нежелани реакции: При консумация на кофеин в ДД над 350–400 mg е налице *злоупотреба (abusus)*. Наблюдавани са *алергични реакции*, свързани с консумацията на чай и кафе. Кофеинът преминава плацентарно. В много високи дози при опити с мишки той проявява *тератогенен ефект*. Приемането на кафе в големи количества (над 5 чаши на ден) по време на бременността увеличава риска от развитие на спонтанни аборти, преждевременни раждания, раждане на деца с ниска т.м. *Значителна част от кофеина се екскретира непроменен с майчиното мляко* и може да предизвика безсъние, тахикардия и безпокойство у кърмачето. **Противопоказания:** Безсъние, повишена нервна възбудимост, високостепенна АХ, нарушения в системната циркулация, сърдечни ритмични нарушения, пептична язва, глаукома, повишена чувствителност към кофеин, недоносени деца.

GINSANA* (Pharmaton SA) – капсули 100 mg в стъклени флакони (оп. 30 и 60 бр.). Фитопродуктът е получен от корените на *жен-шен (Panax Ginsengi)*. Той съдържа над 200 различни идентифицирани субстанции, но фармакологичната му активност се свързва главно с гинзенозиди, гликони, полизариди и полиацетилени. Ginsana повишава съдържанието на DA, NA и 5-HT в мозъка. Намалява концентрацията на млечна киселина в мускулите. *Повишава умствените и физическите капацитет и издръжливост*. Препоръчва се при случаи на слабост, изтощение, умора, намалена концентрация на вниманието, отслабване на имунната система. На възрастни и деца над 12 г. се предписва в ДД 2 капсули – по 1 капсула сутрин след закуска и 1 капсула след обяд, с малко течност. Много рядко са наблюдавани леки и преходни НЛР: гадене, епигастралгия, диария, безсъние, в единични случаи – кожни алергични прояви. Има PRC L3.

N06BX Други психостимуланти и ноотропни лекарства

CEREBROLYSIN® (АТС код: N06BX00) (Ever Neuro Pharma GmbH) – разтвор за инжектиране и инфузия с концентрация 215,2 mg/ml в ампули по 1 ml (оп. 10 бр.), 5 ml (оп. 5 бр.) и 10 ml (оп. 5 бр.). ▲ Продуктът е получен от *свински мозък*. Съдържа 15% *нискомолекулни пептиди* и 85% *свободни аминокиселини*. Протеолитичната пептидна фракция на Церебролизин стимулира клетъчната диференциация, поддържа функцията на невроните и засилва защитните и възстановителните механизми на ЦНС. Церебролизин повлиява пряко и благоприятно невроналната и синаптичната пластичност, поради което подобрява обучението. Той намалява размерите на ИМИ, потиска образуването на оток, стабилизира микроциркулацията, увеличава преживяемостта. Наблюдавани са положителни резултати и при експериментални модели на болест на Alzheimer. Освен това Церебролизин увеличава енергийните възможности на мозъка, като увеличава глюкозния транспорт от периферията към мозъка. *Невротофичната активност на продукта продължава до 24 h след еднократното му приложение*.

Показания: Органични, метаболитни и невродегенеративни заболявания (главно деменция от алцхаймеров тип), ИМИ, черепно-мозъчни травми, постоперативни травми на ЦНС, commotio cerebri.

Приложение: Еднократно може да се прилагат дози до 50 ml. Оптималният терапевтичен курс продължава 10 до 20 дни. ЕД до 10 ml Cerebrolysin може да се инжектира мускулно; дози до 10 ml се въвеждат венозно без разреждане, а дози от 11 до 50 ml се инфузират бавно венозно, след разреждане с физиологичен разтвор, разтвор на Рингер или 5% глюкоза. *Препоръчват се следните ЕД:* (1) при органични и метаболитни заболявания на главния мозък и деменция – от 5 до 30 ml; (2) при ИМИ – 10 до 50 ml; (3) след черепномозъчни травми – 10 до 50 ml; (4) при деца – от 1 до 2 ml.

Взаимодействия: Възможна е едновременната употреба на витамини и СС лекарства, но трябва да се избягва смесването им в една и съща спринцовка с Cerebrolysin. Препаратът не трябва да се смесва с балансиран аминокиселинни разтвори по време на инфузия. При комедикация с MAOI се препоръчва намаляване на ДД на антидепресанта.

Нежелани реакции: Алергични прояви (много рядко – сърбеж, втрисане, главоболие, задух, болки в поясна или шийната област); анорексия; възбуда (агресивност, безсъние, обърканост), замаяност, grand mal; сърцебиене или сърдечна аритмия (при бързо i.v. инжектиране); диспепсия, диария или констипация, повръщане; зачервяване и парене в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, епилепсия, тежка БН.

CITICOLINE – INN (АТС код: N06BX06)

● **Somazina®** (Ferrer International S.A.) – инжекционни разтвори по 500 mg/4 ml и 1000 mg/4 ml в ампули (оп. по 5 бр.); перорален разтвор 100 mg/4 ml в стъклена бутилка с обем 30 ml (оп. 1 бр.). ▲ Цитиколин стимулира биосинтеза на структурните фосфолипиди в невроналните мембрани. Подобрява тяхното функциониране и това на йонните помпи и рецептори и улеснява провеждането на нервните импулси. Освен това благоприятства реабсорбцията на мозъчния оток. Цитиколин намалява образуването на свободни радикали, задържа апоптозата и стимулира синтеза на ACh. При пациенти с мозъчни травми ускорява възстановителния процес и намалява продължителността и интензитета на посткомозионния синдром. Подобрява вниманието и действа благоприятно на амнезията и когнитивните неврологични смущения. Отличава се с ниска токсичност и много рядко проявява НЛР.

Показания: Неврологични и когнитивни нарушения, свързани с мозъчно-съдови инциденти или травми в остра и подостра фаза.

Приложение: Препоръчителната ДД цитиколин за възрастни варира от 500 до 1000 mg. Тя може да се приложи мускулно, бавно венозно (за 3–5 min), венозно капково със скорост на вливане от 40 до 60 k/min и дори орално. (1) При нарушения на съзнанието, дължащи се на остра форма на мозъчен инсулт цитиколин се инжектира в доза 1 g 1 или 2 пъти на ден в продължение на 14 дни. Приложението му трябва да започне възможно най-скоро след получаване на инсулта. (2) При мозъчно-съдови нарушения се препоръчва доза 1 g 1 или 2 пъти на ден в продължение на 4 седмици, а от 5-та до 8-та седмица се преминава на 500 mg/24 h. (3) Цитиколин е ефективен и при орално приложение. За целта съдържанието на 1 ампула се поглъща директно или в около 120 ml вода. Пероралният разтвор може да се приеме

неразреден или разреден в около 120 ml вода. При наличие на втретомозъчен кръвоизлив цитиколинът не трябва да се прилага в ДД по-голяма от 1 g при много бавна венозна инфузия (30 ml/min). Опитът с деца е все още силно ограничен. По преценка на лекаря обаче препаратът може да бъде използван.

Взаимодействия: Цитиколин може да се прилага едновременно с хемостатици, с намаляващи вътречерепното налягане лекарства и с инфузионни разтвори. Той засилва ефектите на лекарства, съдържащи леводопа.

Нежелани реакции (с честота под 1/10 000): Главоболие, световъртеж, халюцинации, хипертензия или хипотензия, задых, гадене, повръщане, диария, кожен еритем, сърбеж, обрив, оток в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цитиколин, повишен парасимпатиков тонус, комедикация с меклофеноксат.

IDEBENONE – INN (ATC код: N06BX13)

● **Raxone®** (Santhera Pharmaceuticals GmbH) – филмирани таблетки 150 mg в бутилки (оп. 150 бр.). ▲ Идебенон действа антиоксидантно. Той възстановява митохондриалната функция и осигурява енергийно невроните в окото.

Показания: Зрително увреждане при юноши и възрастни с наследствена оптична невропатия на Лебер (LHON).

Приложение: Препоръчваната доза е 300 mg/8 h орално.

Нежелани реакции: Назофарингит, кашлица, диария (лека до умерена), спиналгия.

MEMOSTORE® (Екофарм Груп АД) – капсули (30 бр.). ХД, съдържаща цитидин, уридин, глутамин, пантотенова киселина и желязо. Улеснява възстановяването на паметта и обучението. Подобрява концентрацията на вниманието. При възрастни се приема по 2 капсули на ден сутрин по време на хранене в продължение поне на 2 мес.

MECLOFENOXATE – INN (ATC код: N06BX01)

● **Centrophenoxin®** (не е в наличност) (Sopharma AD) – прах 250 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в ампули с обем 10 ml плюс 10 ml разтворител – стерилна вода за инжекции в ампули (оп. по 5 бр.). ▲ Меклофеноксат притежава невропротективен ефект при състояния на хипоксия на мозъка и увеличава неговите енергетични резерви. Подобрява функционалната способност на коровите клетки. Има също психостимулиращ ефект.

Показания: Травматичен шок, постоперативни смущения в съзнанието, кома, олигофрения, деменция, енцефалопатия, шизофрения, депресия, психомоторна потиснатост, хроничен алкохолизъм, болест на Паркинсон, неврити, полиневрити, *diabetes insipidus*, *enuresis nocturna*.

Приложение: Инжектира се подкожно, мускулно или венозно в ДД 250 mg. Съдържимото на ампулите се разтваря *ex tempore* в 10 ml стерилна вода за инжекции.

Нежелани реакции: Рядко (по-често при ПНВ) – цефалгия, възбуда, агресивност, нарушение в съня; кожни алергични реакции; СЧ смущения. При пациенти с параноидна и халюцинаторна симптоматика меклофеноксат може да влоши състоянието. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към меклофеноксат; инфекции на ЦНС; епилепсия; неврози с напрегнатост и фобии; бъбречна и/или чернодробна инсуфициенция.

RHEZAM® (ATC код: N06BX03) („Активис“ ЕАД) – капсули (оп. по 10 и 60 бр.). В 1 капсула се съдържа: 400 mg пирацетам (ноотропно средство) и 25 mg цинаризин (церебрален вазодилатор). На възрастни се предписва *орално* в доза 1 до 2 капсули/8 h при МСБ, след прекаран инсулт; травматична болест на мозъка, инфекции, интоксикации, вестибуларни нарушения – мениеров синдром, световъртеж, нистагъм, фамилна наследствена атаксия, психогенни разстройства с нарушена концентрация на вниманието, бърза уморемост и др.

PIRACETAM – INN (ATC код: N06BX03)

● **Lucetam®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – инфузионен разтвор 1000 mg/5 ml и 3000 mg/15 ml в ампули (оп. по 4 и 20 бр.); филм-таблетки по 400 mg (оп. 60 бр.); 800 mg (оп. по 30 и 60 бр.) и 1200 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ● **Nootropil®** (Union Chimique Belge Pharma SA) – инжекционен разтвор 3 g/15 ml в стъклени ампули (оп. по 4, 6, 12 и 20 бр.); филм-таблетки по 800 mg с делителна черта и 1200 mg с делителна черта (оп. по 30, 60 и 100 бр.); гранули 5 g за перорален разтвор, съдържащи 2400 mg пирацетам в сашета (оп. по 10, 20, 30, 50 и 100 бр.); перорален разтвор с концентрация 200 mg/ml в стъклен флакон с вместимост 60 ml (оп. 1 бр.). ● **Piracebral®** (Hexal AG) – филм-таблетки по 800 и 1200 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Piracetam Adiphar®** (Адифарм ЕАД) – прах от 1200 и 2400 mg в сашета за приготвяне на перорален разтвор (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Piracetam AL®** (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки по 800 и 1200 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Piracetam Chemax Pharma®** (Химакс Фарма ЕООД) – прахообразна субстанция по 1200 и 2400 mg за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 20 бр.); капсули по 400 mg (оп. 60 бр.) и 800 mg (оп. 30 бр.). ● **Pyramem®** („Активис“ ЕАД) – капсули 400 mg (оп. 60 бр.); филм-таблетки по 400 mg (оп. 40 бр.) и 800 mg (оп. 20 бр.). ● **Pyraminol®** (Софарма АД) – филмирани таблетки по 400 mg (оп. по 10 и 40 бр.) и 800 mg (оп. по 20 и 60 бр.); гранули по 1200 и 2400 mg за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. по 10, 20 и 30 бр.); инжекционен разтвор 1000 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Пирацетам има СПП $98.5 \pm 0.2\%$ и $t_{1/2}$ 48 ± 8 h. ▲ Пирацетам облекчава хемисферното и междухемисферното пренасяне на информация. Увеличава поносимостта на мозъка към хипоксия. Подобрява запаметяването. Улеснява цифровата, логичната и асоциативната памет и визуалната репродуктивност. Стимулира биосинтеза на АТФ в ЦНС, а като циклизиран конформер на ГАМК вероятно улеснява и ГАМК-ергичната медиация. Засилва обмяната на фосфолипиди в ЦНС. Благоприятният му ефект върху процесите на стареене се свързва с коригиращо влияние върху протеиновия биосинтез.

Показания: Нарушения в кръвоснабдяването и обмяната на мозъка, черепно-мозъчни травми, оперативни интервенции, мозъчен инсулт, алкохолизъм, кома, олигофрения, болест на Alzheimer, имипраминова интоксикация.

Приложение. Пирацетамът се приема орално в доза 800 mg/8 h в продължение на 8–12 седмици. ПД е 400 mg/8 h. При тежки случаи лечението може да продължи от 6–12 мес. При черепно-мозъчни травми у възрастни с промени в съзнанието, алкохолен делир и коматозни състояния пирацетам се инфузира венозно в ДД 3–12 g. В по-ниски дози може да се инжектира и мускулно. МДД пирацетам за възрастни е 12 g. При деца МДД пирацетам е 1,2 g.

Нежелани реакции: Рядко – агресивност, сексуална възбуда (при органични деменции), повръщане; понякога – нарушения на съня (ако препаратът се приема след 4 h след обед). **Противопоказания:** Първите 3 гестационни месеца, тежки УБФ и/или УЧФ, агитирана депресия.

VINPOCETINE – INN (АТС код: N06BX18)

● **Cavinton®** (Gedeon Richter PLC) – инфузионен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. 10 бр.) и таблетки 5 mg (оп. по 25 и 50 бр.). ● **Cavinton Forte®** (Gedeon Richter Plc.) – таблетки 10 mg (оп. по 10, 30, 45, 60 и 90 бр.). ● **TevaCetine®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 25, 30, 40, 50 и 60 бр.). ● **Vicetin®** (Софарма АД) – таблетки по 5 mg (оп. по 10 и 50 бр.) и 10 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.); инфузионен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. 10 и 100 бр.). ● **Vinpocetine Covex®** (Covex S.A.) – таблетки 5 mg (оп. по 25 и 50 бр.). ▲ Винпоцетин е *етил естер на аповинкаминовата киселина*, получена от растението зимзелен (*Vinca minor L.*). Той има слаб хипотензивен и значително по-силен съдоразширяващ ефект, особено върху мозъчните съдове. Повишава мозъчния кръвоток, потиска тромбоцитната агрегация и освен това има антихипоксичен ефект. Винпоцетин увеличава плазмените концентрации на аденозин. Възстановява енергетичните резерви на мозъка, като повишава АТФ в мозъчната тъкан. Действа невротропивно посредством *блокиране на NMDA- и AMPA-глутаматергичните рецептори*. Увеличава проникването и изразходването на глюкоза и кислород в мозъчната тъкан. Понижава патологично увеличавения вискозитет на кръвта. Благоприятно и комплексно повлиява основните патогенетични механизми на асимптомните исхемични нарушения в кръвооросването на мозъка. Предотвратява исхемичните невронални лезии, възникващи поради критично намалената мозъчна перфузия. Предотвратява също развитието на оксидативен стрес.

Показания: Нарушения в кръвооросването на мозъка, свързани с атеросклероза, АХ, травми, прекаран мозъчен инсулт, ендартериит, главоболие, афазия, апраксия, дегенеративни изменения в съдовете на макулата, намаление на слуха при ПНВ.

Приложение. Винпоцетин се прилага *орално след хранене* в доза 5–10 mg/8 h. МДД за възрастни е 60 mg p.o. При тежки церебрални нарушения в кръвооросването винпоцетинът може да се приложи под форма на *i.v. капкова инфузия*. Началната ДД е 20 mg. За целта към 500 или 1000 ml инфузионен разтвор се добавят 10 mg винпоцетин. МДД винпоцетин за възрастни *i.v.* инфузионно е 1 mg/kg.

Нежелани реакции: Артериална хипотензия, тахикардия, екстрасистолия; нарушения в съня, главоболие, световъртеж, отпадналост; повдигане, повишена стомашна киселинност, абдоминални болки; кожни обриви. **Противопоказания:** Бременност, кърмене; комедикация с хепарин; остра фаза на хеморагичен мозъчен инсулт; тежки ритмични нарушения, тежка форма на ИБС; повишена чувствителност към препарата.

N06C Психолептици и психоаналептици в комбинация

N06CA Антидепресанти в комбинация с психолептици

DEANXIT® (АТС код: N06CA02) (Lundbeck Export A/S) – обвити таблетки (оп. 100 бр.), съдържащи по 0.5 mg флупентиксол и 10 mg мелитрацен. ▲ Флупентиксол е тиоксантонов невротропик с известна антидепресивна активност, а мелитрацен е антидепресант с активиращо действие.

Показания: Депресии (вкл. у алкохолици и наркомани), тревожност, апатия.

Приложение: От 1 до 2 таблетки сутрин и обед. При ПНВ се назначава само сутрин по 1 таблетка. ПД е 1 таблетка сутрин.

Нежелани реакции: Атропиноподобни прояви, преходно безпокойство, безсъние; потенциране действието на алкохола и лекарства, потискащи ЦНС. **Противопоказания:** Комедикация с МАОИ; глаукома; ДХП, епилепсия; бременност.

N06D Лекарства против деменция

N06DA Обратими холинестеразни блокери

DONEPEZIL – INN (АТС код: N06DA02)

● **Alzepil®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Alzepil ODT®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – орално дисперсibilни таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Aricept®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.). ● **Aripizile®** (Адифарм ЕАД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cognezil®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Cognezil ODT®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – диспергиращи се в устата таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Darizol®** (Ромстру Трейдинг ЕООД) – диспергиращи се в устата таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Donecept®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Donetil®** (ICN Poland Rzeszów S.A.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Donepezil Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Donepezil LHP®** (LaborMedPharma S.A.) – филм-

таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Donepezil Sanovel®** (Sanovel Holding B.V.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Donesyn®** (Synthon BV) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Yasnal®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ● **Yasnal Q-Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – ородиспергиращи се таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30 и 50 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 2 min. ▲ Блокира обратимо ацетилхолинестеразата предимно в централномозъчните холинергични синапси.

Показания: Симптоматично лечение на леки до средно тежки форми на деменция на Alzheimer.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: По 5 mg/24 h. В продължение на 4–6 седмици ДД може да се повиши до 10 mg. ДД се приема *еднократно вечер преди лягане*. Подобна схема се използва и при болни с БН. Не се препоръчва прилагането на донепезил при деца.

Нежелани реакции (<10% от случаите): Главоболие, диария, синкоп, болки в гърдите, отпадналост, безсъние, замаяност, депресия, сомнолентност, анорексия, повръщане, намаляване на т.м., полиурия, мускулни крампи, артрит, контузии; при **предозиране** – *холинергични кризи* (повръщане, хиперсаливация, хиперхидроза, брадикардия, хипотензия, колапс, гърчове, мускулна слабост и exitus, ако бъде въвлечена дихателната мускулатура). *Острото отравяне се лекува с атропин* (започва се с 1–2 mg i.v.). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество, пиперидинови производни или някое от помощните вещества (лактоза, хипромелоза, жълт железен оксид).

GALANTAMINE – INN (АТС кодове: N06DA04 и N07AA00)

● **Galantagamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – капсули по 8, 16 и 24 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30, 56 и 84 бр.). ● **Galantamine Teva®** (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – капсули по 8 и 16 mg с удължено освобождаване (оп. по 7, 28, 30 и 84 бр.). ● **Galsya SR®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули по 8, 16 и 24 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 84 бр.). ● **Gazylan®** (Pharmathen S.A.) – капсули по 8, 16 и 24 mg с удължено освобождаване (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 84 бр.). ● **Nivalin®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 1 mg/1 ml 2.5 mg/1 ml, 5 mg/1 ml и 10 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки по 5 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.) и 10 mg (оп. 20 бр.). Галантамин се произвежда под форма на бромидна сол на *алкалоид*, изолиран от някои видове кокиче, сем. Amaryllidaceae – Galanthus nivalis var. gracilis, Galanthus Woronowii A. Los, Leucojum aestivum L. Той е *производно на фенантретидина*. Широкомащабно фармакологично изследване на галантамина у нас и в Русия за първи път е проведено от проф. д-р Д. Пасков (1914–1986). ▲ Галантаминът е *обратим инхибитор на холинестеразата* с $t_{1/2}$ 5 h. Той има по-висока активност към ацетилхолинестеразата, отколкото към псевдохолинестеразата. Под негово влияние в *тъканите се натрупва ендогенен ацетилхолин*, на което се дължат неговите *непреки холиномиметични ефекти*. Галантамин улеснява провеждането на нервните импулси в холинергичните синапси на ЦНС, ВНС и нервно-мускулния синапс. Действа антагонистично спрямо недеполяризиращите (конкурентни) миорелаксанти. В това отношение има предимство пред другите антихолинестеразни средства поради по-голяма терапевтична ширина и относително по-слаб М-холиномиметичен ефект. В сравнение с неостигмин той има по-слабо, но по-продължително антихолинестеразно действие, поради което при използването му като антикуарно средство не се предизвиква рекураризация. Подобно на другите антихолинестеразни средства галантаминът потенцира действието на деполаризиращите миорелаксанти (суксаметоний и др.). Като третично азотно съединение за разлика от кватернерните амбеноний*, дистигмин*, неостигмин* и пиридостигмин, галантамин преминава ХЕБ и *засилва възбудните процеси в ЦНС и рефлаторните центрове на гръбначния мозък. Възбужда дихателния център* освен по централен още и по рефлаторен път чрез синокаротидната и аортната рефлексогенна зона. Поради сходство в химическата структура галантаминът има известно антагонистично действие по отношение потискащия ефект на морфина върху дихателния център. Галантаминът повишава тонуса и перисталтиката на гладката мускулатура на СЧТ, пикочните и жлъчните пътища. Предизвиква и засилва маточните контракции. При накапване на галантамин в окото под форма на 1% водни разтвори зеницата се свива и ВОН се понижава без рязко изразен спазъм на акomodацията.

Показания: *Неврология* – полиомиелит (непосредствено след преминаване на фебрилния период, както и във възстановителния и остатъчния период), неврити, миопатии, миастения, прогресивна мускулна дистрофия, ДЦП, парализа на pl. brachialis у новородени, enuresis nocturna, резидуални парези след мозъчен кръвоизлив, невралгия на п. trigeminus, някои форми на импотенция, за подобряване на паметта. *Психиатрия* – олигофрения и болест на Алцхаймер. *Хирургия и анестезиология* – за премахване ефекта на недеполяризиращите нервно-мускулни блокери и за лечение на постоперативни парези на СЧТ и пикочния мехур. *Токсикология* – отравяне с холинолитици, морфин и неговите аналози. *Физиотерапия* (нивалинова електрофореза) – неврит на слуховия и лицевия нерв и други неврити; хипотонични и хипотрофични състояния на гласните връзки, облитериращ ендартериит, ангионеврози, акроцианоза, herpes zoster, дизхидроза, невродермит. *Рентгенология* – преди холецистография и холангиография; при изследване на СЧТ по метода на ускорения пасаж.

Приложение: ① На *възрастни орално* галантамин се предписва по 10–40 mg на ден. ДД се разделя на 2–3 ЕД, като в първите 4–5 дни се прилага минималната начална доза, която се разделя на два приема – сутрин и на обяд след хранене, а при *myasthenia gravis* се разделя на 3 приема – сутрин, на обяд и в края на деня. По-нататък ДД се увеличава до постигане на терапевтичен ефект. Таблетките се приемат 1 h след хранене. *След постигане на оптималния лечебен ефект ДД трябва да се намали до тази минимална доза, която поддържа терапевтичния ефект. През някои дни болният може да не взема от препаратата.* Таблетките се приемат самостоятелно при по-леки случаи и в паузите между курсовете на инжекционното лечение – при по-тежки. ② *Подкожно* на възрастни галантамин обикновено се инжектира по 1,25–1,5 mg/24 h. Лечението започва винаги с най-малката доза, която постепенно се увеличава. При достигане на големи дози те се разделят в 2–3 приложения. МЕД галантамин за възрастни е 10 mg s.c., а МДД за е 20 mg s.c. Курсът на лечение е от 45 до 60 дни. През интервал от 30 до 45 дни той може да бъде повторен 2 до 3 пъти. Препоръчва се

галантамин да се комбинира с физиотерапевтични процедури (масажи, лечебна гимнастика и др.), които се прилагат 60–90 min след подкожното инжектиране. ③ Като *антагонист* на периферните нервно-мускулни блокери галантамин се въвежда *венозно* в края на наркозата в доза 10–20 mg на възрастни. ④ За *йонофореза* при неврит на слуховия нерв се използват 1–2 ампули по 2,5 mg. ⑤ *Капсулите галантамин с удължено освобождаване* са специално предназначени при лека до умерено тежка деменция на Алцхаймер. ДД варира от 8 до 24 mg в 1 орален прием. ⑥ При деца галантамин се инжектира *подкожно* в следните ДД: от 1 до 2 г. – 0,25–1 mg; 3–5 г. – 0,5–5 mg; 6–8 г. – 0,75–7,5 mg; 9–11 г. – 1–10 mg; 12–15 г. – 1,25–12,5 mg; над 15 г. – 12,5–20 mg. По-големите ДД се разделят на 2–3 ЕД. Лечебният курс продължава 45–60 дни. През интервали от 6 седмици той може да бъде повторен. Лечението започва с най-ниската доза, която постепенно се увеличава. При парализа на pl. brachialis у *новородени* галантамин се инжектира *мускулно* в повишаващи се ДД от 0,5 до 5 mg в продължение на 6 седмици. ДД се разделя на няколко апликации. Пероралната ДД галантамин за деца от 9 до 11 г. е 5 до 15 mg и от 12 до 15 г. – 5 до 25 mg.

Нежелани реакции: Повишена саливация, изпотяване, повдигане, повръщане, понякога брадикардия. В такива случаи дозата трябва да се намали или лечението се прекъсва за 2–3 дни, след което галантамин се прилага в по-ниски дози. Периферните мускуриноподобни ефекти на галантамина се отстраняват с М-холинолитичи (атропин и др.), а никотиноподобните – с курареподобни средства. **Противопоказания:** Бронхиална астма, епилепсия, хиперкинезия, брадикардия, стенокардия, сърдечна декомпенсация. При пациенти с УБФ галантаминът се прилага в по-ниски ДД, съобразно КК. Не се препоръчва употребата му по време на бременност и в периода на лактация.

RIVASTIGMINE – INN (АТС код: N06DA03)

● **Kerastipon*** (Pharmathen S.A.) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28 бр.). ● **Ridaxin®** (Genepharma S.A.) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28, 56 и 112 бр.). ● **Ridaxin®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – капсули по 1,5 и 3 mg (оп. по 28, 56 и 112 бр.). ● **Ristidic®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28, 56 и 112 бр.). ● **Rivastigmin 3M Health Care Ltd®** (Health Care Ltd) – трансдермални пластири, освобождаващи съответно по 4,6 mg/24 h и 9,5 mg/24 h ривастигмин в сашета (оп. по 7, 30, 60 и 90 бр.). ● **Rivastigmin Cipla®** (Cipla UK Ltd) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28, 30 и 60 бр.). ● **Rivastigmine Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 26, 56, 112 и 250 бр.). ● **Rivastigmine Hexal®** (Hexal AG) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Rivastigmine Sandoz®** (Sandoz GmbH) – капсули по 1,5, 3, 4,5 и 6 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Werendi®** (Acino AG) – TTS, освобождаващи съответно по 4,6 mg субстанция/24 h и 9,5 mg/24 h (оп. по 7, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Ривастигмин има T_{max} 1 h, СПП 40% и $t_{1/2}$ 1 h. Хидролизира се екстензивно до неактивен метаболит, който се екскретира с урината след 24 h. ▲ Селективно инхибира мозъчната ацетилхолинестераза от карбаматен тип. Приет в доза 3 mg, след 90 min той понижава активността на ацетилхолинестеразата с 40%. Активността на ензима се възстановява след 9 h. Ривастигмин улеснява свързаната с вниманието, обучението и паметта холинергична медицина в мозъчната кора и хипокампа. Освен това забавя образуването на амилоидни плаки, представляващи основна патологична особеност на болестта на Alzheimer.

Показания: Лека или умерено изразена деменция на Alzheimer.

Приложение: Лечението започва с 1–1,5 mg p.o. 2 пъти на ден. При необходимост ДД се увеличава на 4,5 mg. МДД е 6 mg. След постигане на терапевтичен ефект се преминава на ПД, която всъщност представлява най-високата добре поносима доза. Лечението с трансдермални пластири започва с 4,6 mg/24 h. Ако тази ДД е с добра поносимост след 4 седмици се преминава на 9,5 mg/24 h. Трансдермалните пластири се поставят 1 път на ден върху суха, чиста, обезкосмена и здрава кожа в горната част на гърба, мишницата или гърдите. Избира се област, където няма триене от прилепнали дрехи. Не се препоръчва залепване на пластирите в областта на бедрото или корема поради установената слаба перкутанна бионаличност на ривастигмин. Ако НЛР перзистират, ДД се намалява. Като холиномиметик ривастигмин трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти със синдрома на болния синусов възел, SV или AV блок.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, болки в корема, безапетитие, хиперацититет, изостряне на язвена болест. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, бременност, лактация.

TACRINE* – INN (АТС код: N06DA01) – капсули по 10, 20, 30 и 40 mg. ▲ Орално активен холиномиметик, блокиращ обратимо холинестеразата, който прониква в ЦНС.

Показания: Лека до умерено изразена деменция от алцхаймеров тип.

Рисков фактор за бременността: С.

Приложение. Предписва се орално в доза 10 mg/4 пъти на ден. При необходимост дозата може да се увеличи до 40 mg/6 h (МДД 160 mg).

Взаимодействия: Такрин засилва ефекта на теофилин, циметидин*, суксаметоний и холиномиметиците.

При **предозиране** на такрин може да се развие *холинергична криза*, характеризираща се с гадене, повръщане, хиперсаливация, потене, брадикардия, хипотензия, колапс, конвулсии, прогресираща мускулна слабост, диспнея (ако бъдат въввлечени и дихателните мускули) и дори смърт. Лечението се провежда с атропин венозно (започва се с 1–2 mg). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки; пациенти, лекувани преди приложението на такрин, с препарати, предизвикващи жълтеница.

N06DX Други лекарства (и ХД) за лечение на деменция

GINGKO FOLIUM (АТС кодове: C04AX00 и N06DX02)

● **Bilobil®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули 40 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ● **Bilobil Forte®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули 80 mg (оп. по 20 и 80 бр.). ● **Bilobil Intens®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули 120 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.).

●**Memoplant®** (Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки 40 mg (оп. 20 бр.). ●**Tanakan®** (Ipsen Pharma) – филм-таблетки 40 mg (оп. 30 бр.); перорален разтвор 40 mg във флакон 30 ml (оп. 1 бр.). ●**Tebokan®** (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 80 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ●**Tebokan Forte®** (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 120 mg (оп. по 15, 30 и 60 бр.). Продуктите съдържат стандартизиран по отношение на *хетерозиди и билобалиди* екстракт от листата на *Ginkgo biloba L.* ▼ Bilobil има орална бионаличност 60% и биологичен полуживот около 4,5 h. ▲ Лекарствените продукти стимулират секрецията на NO от ендотела и разширяват артериолите. По отношение на вените действат вазоконстриктивно. Подобряват течливостта (реологичните свойства) на кръвта, подобряват поносимостта към хипоксия, потискат PAF (активния тромбоцитен фактор), действат невропротективно. Инактивират АФК (антиоксидантно действие). Притежават известна холинергична активност и улесняват процеса на обучение и запаметяване.

Показания: Нарушенията в периферното (ХОАБ, болест на Рейно) и мозъчното кръвооросване; ретинопатия, световъртеж, отслабване на паметта и интелектуалните възможности; тревожност и разстройство на съня; шум в ушите и отслабване на слуха от исхемичен произход; в комплексната терапия на болестта на Alzheimer.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При разстройство на кръвооросването и мозъчните функции – по 80 mg 2 до 3 пъти на ден ≥ 8 седмици. (2) При световъртеж и шум в ушите – по 80 mg сутрин и вечер. (3) При нарушено кръвооросване на крайниците – по 80 mg сутрин и вечер.

Нежелани реакции: Нарушения в храносмилането, главоболие, обриви. Използваните екстракти от листата на *G. biloba* трябва да съдържат най-малко 24% флавоноиди, 6% терпени (билобалиди и др.) и по-малко от 5 µmol гинколова киселина във всяка ЕД. В големи дози *гинколовата киселина* може да предизвика тежки алергични реакции, както и да увреди ДНК, което е рисково за възникване на малигноми. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активните съставки или помощните вещества.

GINKGOVIN® (Botanic; Брандекс) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържа екстракт от *Ginkgo biloba* – 100 mg и екстракт от семената на грозде – 50 mg. Показан като помощно средство при отслабване на паметта, атеросклероза, ССЗ, ХВН. Назначава се по 1 таблетка на ден.

GINKOFOL® ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 60 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ХД, съдържаща стандартизиран сух екстракт от листата на *G. biloba* – 6% терпени и 24% биофлавоноиди. Отличава се с контролирано съдържание на *гинколова киселина* (< 5 µmol/l). Има благоприятен ефект върху паметта, мисловните процеси и концентрацията на вниманието. Допринася за забавяне стареенето на мозъка. Подпомага микроциркулацията и поддържа устойчивостта на капилярите. Препоръчва се да се приема орално в доза 60 mg два пъти на ден в курсове с продължителност поне 2 мес.

GINKOPRIM MAX® (Walmark) – таблетки, съдържащи по 60 mg стандартизиран сух екстракт от листата на *G. biloba* и 150 mg магнезий (оп. по 30 и 60 бр.). ХД, подобряваща кръвооросването особено в областта на мозъка и крайниците. Засилва паметта и повишава концентрацията на вниманието. Подходяща е при хора, страдащи от студени ръце и крака. GinkoPrim Max се приема в ДД 1 таблетка продължително време.

MEMANTINE – INN (АТС код: N06DX01)

●**Axura®** (Merz) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Cognomem®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки 10 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Ebixa®** (H. Lundbeck A/S) – филмирани таблетки 10 mg (оп. по 14, 28, 42 и 56 бр.). ●**Marixino®** (Consilient Health Ltd) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 56 бр.). ●**Memantine Cipla®** (Cipla Ltd) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 28, 42 и 56 бр.). ●**Memantine Chanelle Medical®** (Chanelle Medical) – перорален разтвор 10 mg/ml в кафяви стъклени бутилки по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр., снабдени с помпа или с дозираща пипета, изпомпващи при всяко натискане по 0.5 ml разтвор, респ. 5 mg лекарство). ●**Memantine Sopharma®** (Софарма АД) – филмирани таблетки 10 mg (оп. по 28, 42 и 56 бр.). ●**Memantine Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки 10 mg с *делителна черта* (оп. по 7, 14, 28, 30 и 60 бр.). ●**Memigmin®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки 10 mg с *делителна черта* от двете страни (оп. по 7, 14, 28, 30 и 60 бр.). ●**Mexia®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.) и 20 mg (оп. по 28 и 84 бр.). ●**Mexia initiational pack®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ●**Nemadatine®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 14, 28, 42 и 56 бр.). ●**Polmatine®** (Mediana Pharma SA) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg с *делителна черта* (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.); перорален разтвор по 50 и 100 ml в стъклена бутилка и с дозираща помпа (оп. по 1 бр.). ●**Ymana®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – филмирани таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 7, 28 и 30 бр.). Преди да се използва за първи път дозиращата помпа трябва да се монтира върху бутилката. Когато се използва за първи път, дозиращата помпа не отмерва точното количество перорален разтвор. По тази причина е необходимо отначало тя да бъде подготвена (заредена), като нейната дозираща глава се натисне докрай надолу 5 последователни пъти и отделеният разтвор се изхвърля. От следващия път при всяко натискане на главата на дозиращата помпа докрай надолу, което е еквивалентно на едно изпомпване, се отмерва 0,5 ml разтвор (= 5 mg). ▲ Мемантин е потенциал-зависим неконкурентен антагонист на NMDA-рецепторите. Той отслабва ефектите на патологично повишените глутаматни нива в ЦНС.

Показания: Умерена до тежка степен на алцхаймерова деменция.

Приложение: Лечението се провежда само ако има лице, което се грижи за пациента, следи за редовния и правилен прием на мемантин, чиято поносимост и дозировка обикновено се преоценяват и коригират през 90 дни. Продуктът се приема орално 1 път на ден, всеки ден по едно и също време. Разтворът се излива и изпомпва (или отпипетира) в устата директно с дозиращата помпа на бутилката или пипетата при спазване указанията на производителя. (1) *Седмица първа:*

Пациентът приема по 0.5 ml (= 5 mg мемантин) 1 път на ден в продължение на 7 дни. (2) *Седмица втора*: Пациентът приема по 1 ml (= 10 mg мемантин) 1 път на ден в продължение на 7 дни. (3) *Седмица трета*: Пациентът приема по 1.5 ml (= 15 mg мемантин) 1 път на ден в продължение на 7 дни. (4) *От седмица 4*: Пациентът приема по 2 ml (= 20 mg мемантин, еквивалентни на 4 изпомвания с помпата) 1 път на ден. МДД е 20 mg. *Вместо пероралния разтвор лечението може да се провежда с таблетките по същата схема, като се спазват ДД.*

Противопоказания: Свръхактивност към някои от компонентите на продукта.

SELENOGIN® („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка 90 mg екстракт от листата на *G. biloba* и 100 mcg селен, извлечен от екстракт от Райски орех. Притежава периферен антиоксидантен и периферен съдоразширяващ ефект. Подобрява паметта, зрението и слуха. Повишава концентрацията на вниманието. Стимулира сексуалните възможности. Selenogin засилва действието на антикоагулантите, антидислипидемичните и АХЛ. Препоръчва се като коадювантно средство при МСБ, ИБС, еректилна дисфункция. Приема се орално в ДД 1 таблетка.

N07 ДРУГИ НЕВРОТРОПНИ ЛЕКАРСТВА

N07A Парасимпатомиметици

N07AA Антихолинестеразни лекарства

GALANTAMINE & VITAMINS (АТС код: N07AA00)

● **Nivabex®** (Софарма АД) (*не е в наличност*) – сироп във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). В 5 ml сироп има: 2,5 mg галантамин (вж. там), 7,5 mg витамин В₁, 3 mg витамин В₂, 5 mg витамин В₆, 25 mg никотинамид и 25 mg калциев пантотенат. Показан е при неврити, полиневрити, спастични парези, радикулоневрити, невралгии, фармакогенни невропатии (напр. предизвикани от изониазид). Включва се в комплексната терапия на постинсултните състояния, менингитите, полиомиелита, дисеминираната склероза, myasthenia gravis, прогресивна мускулна дистрофия, мускулна атрофия и др. На деца от 1 до 2 г. Nivabex се назначава по 2,5 ml 2 пъти на ден; от 3 до 5 г. – 5 ml/12 h; от 6 до 9 г. – 5 ml/8 h; от 10 до 14 г. – 5 ml/6 h; над 14 г. и при възрастни – 10 ml/8 h.

NEOSTIGMINE – INN (АТС код: N07AA01)

● **Syntostigmin®** (*не е в наличност*) – инжекционен разтвор 0,5 mg/1 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▼ Неостигмин е синтетичен дериват на алкалоида физостигмин. Представлява кватернерно азотно съединение. Не преодолява ХЕБ, но преминава диаплацентарно. ▲ Неостигмин инхибира ацетилхолинестеразата и предотвратява разграждането на АСн в периферните холинергични синапси. В лечебни дози сравнително слабо повлиява окото, ССС и екзокриниума. Силно възбужда перисталтиката на СЧТ. Свива детрузора и разхлабва сфинктера на пикочния мехур, улеснявайки неговото изпразване. Облекчава предаването на импулсите в нервно-мускулния синапс. Антагонизира действието на недеполяризиращите (конкурентните) миорелаксанти и е един от техните специфични антидоти.

Показания: Диагностика и симптоматичен контрол на myasthenia gravis, постоперативни парези на червата и/или пикочния мехур (ако механичната обструкция е изключена), като антидот на миорелаксиращото действие на конкурентните миорелаксанти.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На възрастни неостигмин се инжектира най-често *подкожно или мускулно*. ① *Myasthenia gravis* – по 0,5 до 1 mg s.c./i.m. на ден. ② *Постоперативна чревна атония на СЧТ* – по 0,5 mg подкожно или мускулно. Повторно неостигмин може да се приложи след интервал не по-малък от 4 h. ③ *Атонична обстипация* – 0,5 mg подкожно или мускулно. ④ *Постоперативна задръжка на урина* – 0,5–1 mg еднократно подкожно или мускулно. След 4 h може да се приложат още 0,5 mg неостигмин. ⑤ *Паралитичен илеус* – през 4–6 h по 0,5 mg подкожно или мускулно. ⑥ *Конкременти в уретера* – 0,5–1 mg подкожно или мускулно и обилно течности. ⑦ За *антагонизиране действието на недеполяризиращите миорелаксанти* предварително се инжектира венозно 0,5–0,7 mg атропин, проверява се пулсът и след 2–3 min се въвеждат венозно 0,5–1,5 mg неостигмин. Ако ефектът е недостатъчен, повторно се въвежда същата доза неостигмин (при появата на брадикардия обаче се въвежда атропин допълнително!). В продължение на 20–40 min могат да се приложат венозно до 3 mg неостигмин. ⑧ **На деца** неостигмин се инжектира *подкожно* в ДД 0,2 mcg/kg т.м. респ. за деца под 12 мес. – от 0,15 до 0,2 mg; от 1 до 6 г. – от 0,25 до 0,3 mg; от 6 до 15 г. – от 0,3 до 0,5 mg.

Нежелани реакции: Хиперсаливация, миоза, гадене, повръщане, incontinentio urinae, бронхоспазм, обща слабост. Тези НЛР се отстраняват чрез намаляване дозата на неостигмина или преустановяване на лечението. При необходимост се прилага атропин или други М-холинолитичи. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към неостигмин, обструктивен илеус, дължаща се на обструкция задръжка на урина, бронхиална астма, всички форми на миотония, болест на Паркинсон.

PYRIDOSTIGMINE – INN (АТС код: N07AA02)

● **Kalymin®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 60 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Mestinon®** (Media Pharma GmbH & Co. KG) – обвити таблетки 60 mg (оп. по 20, 100 и 150 бр.). ▲ Близък е по структура на неостигмин и също съдържа кватернерен азотен атом в молекулата си. Има по-слабо изразени, но по-продължителни антихолинестеразни ефекти в сравнение с неостигмин.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. При *миастения гравис* се започва с орална ДД от 30 до 60 mg, разделена на 3 до 6 ЕД. При по-напреднала степен на заболяването ДД се повишава на 120 до 720 mg. При *атония на СЧТ*, *атонична констипация*, *метеоризъм*, *задръжка на урина* пиридостигмин се назначава в доза 60 mg/4 h. Той се екскретира непроменен предимно с урината. Затова пациенти с бъбречни заболявания може да се нуждаят от по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Интенивни изпотвявания, слюно- и сълзотечение, засилена бронхиална секреция, гадене, повръщане, диарии, коремни спазми, свързани с повишена чревна перисталтика, често уриниране, мускулни потрепвания и спазми, мускулна слабост, нарушена акомодация; при *предозиране* – брадикардия и хипотензия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пиридостигмин, механична непроходимост на червата или пикочния мехур, бронхиална астма, спастичен бронхит, комедикация с недеполяризиращи миорелаксанти (поради съществуващ синергизъм), деца.

N07AX Други парасимпатомиметици

CEVIMELINE* – INN (АТС код: N07AX03)

● **Evinox*** (Daiichi Sankyo) – капсули 30 mg. Стимулира Мз-холинорецепторите в екзокринните жлези, вкл. слюнчените. Прилага се при *синдрома на Sjogren* (автоимунно заболяване), протичащо с ксеростомия, ксерофтальмия и арталгия) в доза 3 x 30 mg p.o. Може да предизвика потене, обриви, главоболие, хрема, болки в корема, замъглено виждане, нарушения в съня.

N07B Препарати, използвани при никотинова, алкохолна или опиоидна зависимост

N07BA Препарати, използвани при никотинова зависимост

BUPROPION (вж. гл. N06AX)

CYTISINE (АТС код: V03AJ00)

● **Tabex®** (Софарма АД) – филм-таблетки 1.5 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ▲ Продуктът съдържа изолирани от жълтата акация (*Cytisus laburnum* L.) алкалоид – цитизин, с никотиноподобно действие. Облекчава абстинентния синдром у пушачи и улеснява отказа им от тютюнопушене.

Показания: Като никотинзаместваща субстанция при хроничен никотинизъм (табакизъм) с цел отказване от тютюнопушене.

Приложение: През първите 72 h Tabex се предписва по 1,5 mg/2 h (МДД 9 mg). В тези дни се очаква постепенно намаляване на броя на изпушените цигари. Ако клиничният отговор е незадоволителен, лечението се прекратява и след 2 до 3 мес. може да се повтори. При добро повлияване се препоръчва следната терапевтична схема: от 4 до 12 ден – по 1,5 mg/2,5 h (МДД 5 таблетки); от 13 до 16 ден – по 1,5 mg/3 h (МДД 4 таблетки); от 17 до 20 ден – по 1,5 mg/5 h (МДД 3 таблетки) и от 21 до 25 ден – по 1,5 до 3 mg/24 h (МДД 2 таблетки). Окончателното спиране на тютюнопушенето се очаква към петия ден от началото на лечението. След спиране на терапията е необходимо пациентът да прояви воля и да не си позволява изпушването на нито една цигара.

Абсолютни противопоказания: Свръхчувствителност към цитизин или някое от помощните вещества, ОМИ, нестабилна стенокардия, високостепенна АХ, сърдечна аритмия, наскоро прекаран мозъчно-съдов инцидент, атеросклероза, бременност, лактация. **Относителни противопоказания:** някои форми на шизофрения, хромафинни адреномедуларни тумори, ГЕРБ.

NICORETTE (АТС код: N07BA01)

● **Nicorette® Freshmint 2 mg** (McNeil AB) – лечебна дъвка с размери 15 x 15 x 6 mm, съдържаща никотин 2 mg (оп. по 12, 15, 30, 105 и 210 бр.). ● **Nicorette® Freshmint 4 mg** (McNeil AB) – лечебна дъвка с размери 15 x 15 x 6 mm, съдържаща никотин 4 mg (оп. по 12, 15, 30, 105 и 210 бр.). ● **Nicorette® Freshmint® Spray** (McNeil AB) – спрей за устна лигавица в пластмасова бутилка, съдържаща 13.2 алкохолен разтвор на никотин (оп. по 1 и 2 бр.). Всяка бутилка съдържа 150 ЕД никотин по 1 mg. ● **Nicorette® Icemint 2 mg** (McNeil AB) – лечебна дъвка с размери 15 x 15 x 6 mm, съдържаща никотин 2 mg (оп. по 12, 15, 24, 30, 48, 90, 96, 105, 204 и 210 бр.). ● **Nicorette® Icemint 4 mg** (McNeil AB) – лечебна дъвка с размери 15 x 15 x 6 mm, съдържаща никотин 4 mg (оп. по 12, 15, 24, 30, 48, 90, 96, 105, 204 и 210 бр.). **Показания:** Лечебните никотинови дъвки са предназначени за облекчаване на никотинова зависимост като улесняват спирането на пушене при тютюнопушачи, които желаят да се откажат. Те помагат на пушачите временно да се въздържат от пушене и улесняват намаляването на пушенето при пушачи, които не желаят да се откажат.

Приложение: Обикновено се започва с ДД от 8 до 12 дъвки. Пушачите с ниска никотинова зависимост, които използват от 6 до 20 цигари на ден, трябва да започнат с дъвки, съдържащи 2 mg никотин, а тези с висока зависимост – с 4 mg. МДД са 24 дъвки. Дъвките трябва да се дъвчат бавно, с прекъсвания, за около 30 min. Дъвченето продължава докато се усети леко парене или горчив вкус в устата, след което дъвченето се спира и дъвката се поставя букално (между бузата и венета). След изчезване усещането за горчив вкус или парене, дъвченето продължава. Дъвките следва да се използват между отделните пушения, за да се удължи интервалът без цигари. Те също трябва да се използват в местата, където е забранено пушенето. Лечебните никотинови дъвки се използват не по-малко от 3 мес., след което пациентът трябва да започне да се отказва от цигарите. Лечението трябва да спре, когато ДД дъвки се намали до 1–2 броя. Спреят за устната лигавица се прилага в продължение на 12 седмици по разработена от фирмата схема.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, лица под 18 г. (без изрична препоръка от лекар).

NICOTINE TTS (АТС код: N07BA01)

●**Nicorette® Clear** (McNeil AB) – трансдермални никотин-съдържащи пластири, освобождаващи съответно 10 mg/16 h, 15 mg/16 h и 25 mg/16 h *никотин* (оп. по 7 и 14 бр.). ●**Nicorette Invisipatch TTS®** (McNeil AB) – трансдермален пластир, освобождаващ съответно по 10 mg/16 h, 15 mg/16 h и 25 mg/16 h *никотин* (оп. по 7 и 14 бр.). ●**Nicotinell® TTS 7 mg/24 h** (Novartis Consumer Health SA) – пластир с размер 10 cm², освобождаващ 7 mg/24 h *никотин* (оп. 7 бр.). ●**Nicotinell® TTS 14 mg/24 h** (Novartis Consumer Health SA) – пластир с размер 10 cm², освобождаващ 14 mg/24 h *никотин* (оп. 7 бр.). ●**Nicotinell® TTS 21 mg/24 h** (Novartis Consumer Health SA) – пластир с размер 10 cm², освобождаващ 21 mg/24 h *никотин* (оп. 7 бр.).

Показания: Помощно средство в периода на отказване от тютюнопушене с цел намаляване на абстинентните явления.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Nicotine TTS се поставя един път на ден. След отстраняване на защитното фолио пластирът трябва веднага да се залепи върху неокосмена, чиста и суха кожа на тялото или предмишницата и се притисне на избраното място в продължение на 10 до 20 s. Всеки ден следва да се използва различно място. Едно и също място може да се използва през интервали от няколко дни. При пациенти, които пушат повече от 20 цигари на ден, се започва с пластирите, освобождаващи от 21 до 30 mg/24 h *никотин*. При пациенти, изпушващи под 20 цигари дневно, се започва с пластирите, освобождаващи от 7 до 14 mg/24 h *никотин*. По време на лечението и след това не трябва да се пуши. Няма клинични изпитвания за приложение на Nicotine TTS в доза 30 mg/24 h по-дълго от 90 дни. Не е установена ефикасността и безопасността на продуктите Nicotine TTS при лица под 18 г. Опитът с използване на Nicotine TTS при ПНВ е ограничен.

Противопоказания: ОМИ, нестабилна стенокардия, тежка аритмия, наскоро прекаран мозъчно-съдов инцидент, обширни дерматози (с локализация, позволяваща залепането на пластирите), свръхчувствителност към никотин, бременност, кърмене, лица под 18 г.

NIQUITIN CQ (АТС код: N07BA01)

●**NiQuitin® CQ 7** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – трансдермален пластир (TTS) с размер 7 cm², доставящ 7 mg/24 h *никотин* (оп. по 7 и 14 бр.). ●**NiQuitin® CQ 14** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – трансдермален пластир (TTS) с размер 15 cm², доставящ 14 mg/24 h *никотин* (оп. по 7 и 14 бр.). ●**NiQuitin® CQ 21** (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – трансдермален пластир (TTS) с размер 22 cm², доставящ 21 mg/24 h *никотин* (оп. по 7 и 14 бр.).

Показания: За облекчаване на симптомите, свързани с отказ от тютюнопушене при възрастни.

Приложение: Прилага се веднъж на ден, по едно и също време всеки ден (за предпочитане сутрин скоро след събуждане) на неокосмена, чиста, интактна и суха кожа. Едновременно с прилагане на пластирите е нужна и психологическа подкрепа от страна на близките. *Препоръчва се лечението да започне с най-голяма ДД, която постепенно да се намалява.* Подходяща е следната клинично апробирана терапевтична схема: **I етап** (I – VI седмица) NiQuitin CQ 21; **II етап** (VII и VIII седмица) NiQuitin CQ 14; **III етап** (IX и X седмица) NiQuitin CQ 7. На леки пушачи, които пушат по-малко от 10 цигари на ден, се препоръчва да започнат лечението с NiQuitin CQ 14 през първите 6 седмици и след това в продължение на още две седмици да прилага NiQuitin CQ 7.

Нежелани реакции: Алергични прояви, нарушения на съня (вкл. кошмари и безсъние), нервност, главоболие, замаяност, тремор, сърцебиене, тахикардия, диспнея, фарингит, кашлица, диспепсия, коремна болка, диария, ксеростомия, констипация, повишено потене, контактен дерматит, артралгия, миалгия, гръдна болка, болки в крайниците, грипоподобни симптоми. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките, ОМИ, нестабилна стенокардия, тежка аритмия, наскоро прекаран мозъчно-съдов инцидент, обширни дерматози (с локализация, позволяваща залепането на пластирите), свръхчувствителност към никотин, бременност, кърмене, лица под 18 г.

N07BB Препарати, използвани при алкохолна зависимост

ACAMPROSATE* – INN (АТС код: N07BB03) – филм-таблетки 333 mg. ▲ Има бавна СЧ резорбция, която намалява при едновременно приемане с храна. Равновесната плазмена концентрация се достига след дни. Не се свързва с плазмените протеини. Около 50% от препарата се екскретира в непроменен вид с урината. Едновременната консумация на алкохол не променя фармакокинетичните параметри на Acamprosate. ▲ Химическата структура на акампросат е близка до тази на аминокиселините GABA и таурин. Acamprosate *блокира NMDA-глутаматните рецептори и стимулира инхибиращата GABA-ергична медиация в ЦНС.*

Показания: Acamprosate *улеснява въздържането* от консумация на алкохол у пациенти с *хронична алкохолна зависимост* и се прилага с цел предотвратяване на рецидивите.

Приложение. Предписва се *орално* в продължение на 1 г. При пациенти с т. м. >60 kg се прилага по 666 mg (= 2 филм-таблетки) през 8 h (респ. сутрин, на обяд и вечер). При пациенти с т.м. <60 kg ДД е 4 таблетки (2 таблетки сутрин и по една таблетка на обяд и вечер). Приемането трябва да се съчетае с психотерапия.

Нежеланите реакции са слаби и отзвучават спонтанно. Изразяват се в диария, повръщане, стомашни болки, обриви, нарушения в метаболизма на фосфора и калция, увреждане на бъбреците, нарушаване на сърдечната дейност. **Противопоказания:** БН; бременност, лактация, деца; ПНВ.

ADEMETIONINE – INN (вж. гл. A16AA)

DISULFIRAM – INN (АТС код: N07BB01)

● **Esperal®** (не е в наличност) (Sanofi Winthrop) – таблетки 500 mg (оп. 20 бр.). ▲ Блокира алдехиддехидрогеназата. В организма се натрупва неокислен ацеталдехид, предизвикващ гадене, повръщане, прекордиална опресия и др., с което се цели изграждането на *отрицателен условен рефлекс към алкохола*. Действието на дисулфирам може да персистира до 14 дни след приемане на последната доза.

Показания: Хроничен алкохолизъм.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Лечението се провежда в *болнична обстановка*. ДД дисулфирам се назначава в един прием. Препаратът се приема най-малко 12 h след последната консумация на алкохол. Обикновено през първите 7 до 14 дни се приема МДД, равна на 500 mg. Средната ПД е 250 mg/24 h. Терапията продължава до пълно възстановяване и ресоциализация на пациента.

Нежелани реакции: Сънливост, главоболие, отпадналост, промени в настроението, невротоксичност, обриви, метален вкус и вкус на чесън, импотенция, енцефалопатия, хепатит. **Противопоказания:** ЧН, ЗД, епилепсия, ИБС; терапия с *лекарства-ензими инхибитори* – хлорамфеникол, цефоперазон, цефамандол, метронидазол, циметидин, хинолони, МАОИ или АСЕ инхибитори и др. (поради блокиращото им действие върху алдехиддехидрогеназата и предизвикване на *дисулфирам-реакция*).

NALMEFENE – INN (ATC код: N07BB05)

● **Selincro®** (H. Lundbeck A/S) – филм-таблетки 18 mg (оп. по 7, 14, 28, 42, 49 и 98 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представлява аналог на налтрексона – *компетитивен антагонист на мю- и делта-опиоидните рецептори и парциален агонист на капа-рецепторите*. При *in vivo* изследвания nalmefene намалява консумацията на алкохол, вероятно посредством модулиране на кортико-мезолимбичната функция.

Показания: За намаляване консумацията на алкохол при възрастни с алкохолна зависимост.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: По 1 таблетка орално 1 до 2 h преди консумацията на алкохол. Ако пациентът е започнал алкохолната консумация, но е взел таблетката, той трябва да приеме 1 таблетка възможно по-бързо. Подобрене се наблюдава обикновено в първите 4 седмици. Клиничните изпитвания с nalmefene са продължили от 6 до 12 мес.

Нежелани реакции: Отслабване на апетита, безсъние, конфузия, отпадналост, понижаване на либидото, халюцинации, главоболие, сомнолентост, тремор, парестезии, тахикардия, палпитации, гадене, повръщане, ксеростомия, хиперхидроза, мускулни крампи.

NALTREXONE – INN (ATC код: N07BB04)

● **Adepend®** (Orpha Devel Handels und Vertriebs GmbH) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Ethylex®** (Orpha Devel Handels und Vertriebs GmbH) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Naltrexone Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 56 бр.). ▲ Налтрексон *блокира трите вида опиоидни рецептори (мю, делта, капа)*.

Показания: Включва се в комплексната терапия на *опиатната и алкохолната зависимост* за облекчаване на абстинентната симптоматика.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Налтрексон може да се приема не по-рано от 7 до 10 дни след последната доза опиат. Изисква се клинично-лабораторно доказване на отсъствието на опиат в урината. Лечението започва с 25 mg налтрексон р.о. Ако в продължение на 60 min не се развият абстинентни явления, се приемат още 50 mg. ПД се индивидуализира. Тя варира от 50 mg/24 h до 100–150 mg/3 пъти седмично. *Ефектът на 50 mg налтрексон продължава 24 h, на 100 mg – 48 h и 150 mg – 72 h.*

Нежелани реакции (>10%): Безсъние, възбуда, главоболие, гадене, повръщане, СЧ колики, артралгия, замаяност; от 1 до 10% – анорексия, подсмърчане, полидипсия, кихане; възбуда, обриви; <1% – абстинентни явления, раздразнителност, тромбоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, замъглено виждане. При *предозиране* (предизвикано с ДД 800 mg, прилагана в продължение на 7 дни) са наблюдавани клонично-тонични гърчове и дихателна недостатъчност. **Противопоказания:** Остър хепатит; тежко УЧФ или УБФ; пациенти с положителен уринен тест за опиоиди и със симптоми на отказване след прилагане на налоксон; опиоидни пациенти, които провалят дезинтоксикацията и с остри симптоми на отказване; повишена чувствителност към налтрексон или някое от помощните вещества (лактоза, фериоксид, хипромелоза, макрогол 4000).

N07BC Препарати, използвани при опиоидна зависимост

BUPRENORPHINE – INN (ATC код: N07BC01)

● **Buprenorphin Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – сублингвални таблетки по 0.4, 2 и 8 mg (оп. по 7, 24, 28 и 48 бр.); трансдермални терапевтични пластири, освобождаващи бупренорфин със скорост съответно 35 mcg/h, 52.5 mcg/h и 70 mcg/h (оп. по 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 25 и 30 бр.). ● **Buprenorphine Alkaloid®** (Alkaloid – Int d.o.o.) – сублингвални таблетки по 0.4, 2 и 8 mg (оп. по 7, 24, 28 и 70 бр.). ● **Buprenorphin G.L.®** (G.L. Pharma GmbH) – сублингвални таблетки по 2 и 8 mg (оп. по 7, 10, 28 и 30 бр.). ▲ *Тебаинов опиев дериват*, който се свързва с мю- и капа-опиоидните рецептори в ЦНС.

Показания: За субституиращо лечение при силно изразена зависимост към морфинометици при деца над 15 г. и възрастни; ХТБ.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: *Лингветите* се прилагат по специална схема, като се започва с ДД 0.8 до 4 mg. Таблетката трябва да се държи сублингвално до нейното пълно разтваряне (около 5 до 10 min). При ХТБ при пациенти над 18 г. се прилагат *пластирите* като се използва възможно най-ниската доза, осигуряваща адекватно облекчаване на болката. Пациентите, които са получавали съгласно СЗО стъпка I (неопиоиден аналгетик) или стъпка II (слаб опиоид) трябва да започнат с бупренорфин (35 mcg/h). За да се предотврати рецидив на болката при преминаване от силен опиоид (стъпка III) към бупренорфин и при избор на първоначална концентрация на транскутанен пластр бупренорфин се отчита естеството на предишния аналгетик, начина на приложение и средната ДД. Препоръчва се индивидуално титриране на ДД като се започне с пластр с най-ниска концентрация (35 mcg/h).

Противопоказания: Тежка дихателна или ЧН, остър алкохолизъм, delirium tremens.

LEVOMETHADONE – INN (ATC код: N07BC05)

● **Levo-Methasan®** (G.L. Pharma GmbH) – перорален разтвор с концентрация 5 mg/ml в бутилки по 100, 150, 300 и 500 ml (оп. по 1 бр. плюс градуирана пипета). ▼ Има висока перорална бионаличност (80%) и $t_{1/2}$ 25 h. Субстрат е на CYP3A4 и р-глокопротеина. ▲ Левометадон е енатиомер на рецата метадон с два пъти голяма биологична активност. Той е селективен и силен предимно μ -рецепторен агонист.

Показания: Поддържаща субституираща терапия при доказана опиоидна зависимост у възрастни при условия на медицински мониторинг и осигурени подходящи психологични грижи, в съответствие с нормативно приетите национални регламенти.

Приложение: Левометадон действа в продължение на 24 h и затова следва да се приема ежедневно по едно и също време, без или със храна. ДД се разтваря (разрежда) с вода, ябълков или портокалов сок в съотношение 1:5 (1 част перорален левометадон изходен разтвор и 4 части разтворител). Това се извършва *ex tempore* под визуалния контрол на оторизирани лица. В случай на предписание за домашна употреба левометадон се разрежда с консервиран сироп в съотношение 1:1. ДД левометадон се определя и прилага задължително от лекар или от определено от него лице (напр. фармацевт). Началната доза трябва да се приема сутрин. ДД трябва да се титрира внимателно в съответствие с индивидуалните нужди на пациента. Тя се основава на появата на симптомите на отнемане и се адаптира конкретно за всеки пациент. След определяне на необходимата ДД, по принцип, трябва да се използва възможно най-ниската ДД. В повечето случаи се започва с ДД от 10 до 15 mg (рядко – 20 mg). Индивидуалното дозиране на продукта по време на титрационната фаза се извършва чрез използване на различни обеми левометадон, отмерени с приложената към опаковката градуирана пипета, с точност 0,25 ml (респ. 1,25 mg).

Взаимодействия: Индукторите на CYP3A4 – фенитоин, барбитурати, карбамазепин, рифампицин, ефавиремц, ампренавир, ритнавир, спиронолактон, дексметазон, фиропродукти на жълтия кантарион понижават метадония, респ. левометадония клирънс и техните плазмени нива. Обратното се отнася за инхибиторите на CYP3A4 – кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, флуоксетин, флуфоксамин, сок от грейпфрут. Метадонът е субстрат на р-глокопротеина. Инхибиторите на този гликопротеин – верапамил, хинидин, циклоспорин могат да повишат плазмените нива на морфиномиметика. Опиоидните антагонисти налоксон и налтрексон неутрализират ефектите на метадон и левометадон и водят до синдрома на отнемане. Бупренорфинът като опиоиден агонист/антагонист също може да отключи този синдром. Депресантите на ЦНС (бензодиазепини, сънотворни, други опиоиди, алкохол, анестетици) потискат потискащото действие на левометадон върху булбарните центрове. Комедикацията с MAOI може да предизвика хипотония и апнея.

Предупреждения и предпазни мерки: ДД левометадон трябва да се увеличава максимум с 5 mg/1 ml, до достигане на поддържащо лечение. Левометадон има ниска скорост на елиминиране. Това води до развитие на слабо изразен толеранс, поради което всяко повишаване на ДД може да предизвика известно потискане на дишането в рамките на 7–14 дни. При повечето пациенти ефективна поддържаща терапия се постига с 30 до 60 mg/24 h. Ако пациентът е бил лекуван с бупренорфин, неговата ДД трябва да се редуцира постепенно при започване терапия с левометадон. Дозата на левометадон се намалява постепенно до 15–25 mg/24 h, ако лечението с този препарат се прекратява и се планира преминаване на сублингвална терапия с бупренорфин (особено в комбинация с налоксон). В случай на преминаване от метадон до левометадон терапия, е нужно да се спазва съотношението 2:1 (напр. 20 mg метадон отговарят на 10 mg левометадон). При ПНВ е възможно да е необходимо намаляване на ДД, а при бъбречно или леко УЧФ – удължаване на дозовия интервал.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, запек, изпотяване, преходен обрив, повишаване на т.м., сънливост, уморяемост, галакторея, дисменорея, ксеростомия, глосит, респираторна депресия, зачервяване на лицето, хипомагнезиемия, хиполиемия, ЕКГ нарушения, палпитации, брадикардия, отоци, световъртеж, загуба на слуха, сухота в очите, миоза, еуфория, халюцинации, дисфурия, безсъние, дезориентация, **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежка форма на бронхиална астма, увреждане на дихателната функция, удължаване на QT-интервала, параличнен илеус, остър корем, деца, шофиране.

METHADONE – INN (ATC кодове: N07BC02)

● **Metadon Alkaloid®** („Алкалоид“ ЕООД) – перорален разтвор 1% във флакони с вместимост по 10 и 100 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml разтвор се съдържат 30 μ g метадон. ● **Methasan®** (GL Pharma GmbH) – перорален разтвор 1% във флакони с вместимост по 100, 150, 300 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Метадон има р.о. бионаличност $92 \pm 21\%$, СПП $89 \pm 1,4\%$, $t_{1/2}$ 35 ± 12 h и урина екскреция в непроменен вид $24 \pm 10\%$. По-голямата част от приложената доза се метаболизира в черния дроб. За лекуване на абстинентния синдром у морфиномани по т. нар. *метадонски програми* е достатъчно да се поддържат плазмени концентрации >100 ng/ml. Освен с плазмените протеини метадон се свързва още с протеините на

различни тъкани, вкл. мозъка. При повторно приложение прогресивно кумулира. След спиране на лечението метадон се освобождава бавно от тъканите поради което се поддържат ниски плазмени нива продължително време. Това вероятно допринася за развитие на сравнително лек, но *протрахиран метадон абстинентен синдром*. ▲ Метадон е агонист на *мио-рецепторите*. Аналгетичният и другите му ефекти са подобни на тези на морфина, но значително по-продължителни.

Показания: Като аналгетик при силна болка; за опиятна детоксикация.

Рискова категория за бременност: В; D (при продължителна употреба или при предозиране в дните около термина).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① Като аналгетик на *възрастни* метадон се назначава орално, мускулно или подкожно в доза от 5 до 20 mg през интервали от 6 или 8 h. ② Денонощната аналгетична доза метадон за *деца* е 0,7 mg/kg, разделена на 4 приложения през 6 h. ③ За получаване на *опиятна детоксикация* на *възрастни* метадон се предписва *орално* в ДД 15–40 mg на ден в 1 прием. Лечебният курс продължава не повече от 21 дни и може да бъде повторен след пауза най-малко от 4 седмици.

Взаимодействия: Препаратите фенитоин и рифампицин ускоряват метаболизма на метадон и могат да ускорят проявата на абстиненция. При комедикация с фенотиазинови невролептици, ТЦА или МАОИ се засилват НЛР на метадон.

Нежелани реакции: Депресия, объркване, халюцинации (рядко), миоза, потискане на дишането, палпитации, хипотезия, брадикардия, умора, отпадналост, гадене, повръщане, констипация, паралитичен илеус (рядко), намаляване на диурезата, болка в областта на инжектиране, хистаминолиберация, кожен обрив, сърбеж; привикване, зависимост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към метадон.

NALTREXONE (вж. гл. N07BB)

SUBOXONE® (ATC код: N07BC51) (Reckit Benckiser Healthcare Ltd) (*не е в наличност*) – лингвети, съдържащи 2 mg бупренорфин и 0.5 mg налоксон; лингвети, съдържащи 4 mg бупренорфин и 1 mg налоксон; лингвети, съдържащи 8 mg бупренорфин и 2 mg налоксон; лингвети, съдържащи 12 mg бупренорфин и 3 mg налоксон; лингвети, съдържащи 16 mg бупренорфин и 4 mg налоксон (оп. по 7 и 28 бр.). Налоксон отслабва възможността за развитие на остри симптоми на отнемане. Препоръчителната начална доза при възрастни и деца над 15 г. 1 таблетка, съдържаща 2 mg бупренорфин и 0.5 mg налоксон, сублингвално 1 или 2 пъти на ден.

N07CA Препарати за лечение на вертиго

BETAHISTINE – INN (ATC код: N07CA01)

● **Acuver®** (Cyathus GmbH) – дозиращ перорален разтвор 8 mg/0,8 ml/доза за впръскване във флакони по 60 и 120 ml (оп. по 1 бр.). ● **Betagen®** (Generics Ltd) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Betaserc®** (BGP Products B.V.) – таблетки 16 mg (оп. по 30 и 60 бр.) и 24 mg (оп. 20, 50 и 100 бр.); ородисперсibilни таблетки 24 mg (оп. 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Betashistine Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки по 8, 16 и 24 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.). ● **Betashistine Vitania®** (Витания Фарма ЕООД) – таблетки по 16 mg (оп. по 30 и 60 бр.) и 24 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ● **Emperin®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 8, 16 и 24 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.). ● **Marbeta®** (M.R.C. Pharma s.r.o.) – таблетки по 8, 16 и 24 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.). ● **Microser®** (Prodotti Formenti S.r.l.) – таблетки 8 mg (оп. 50 бр.); перорални капки 1,25% 30 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **TevaBehist®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 16 и 24 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Vertimed®** (Medochemie Ltd) – таблетки по 8, 16 и 24 mg (оп. по 24, 48, 50, 96 и 100 бр.). ● **Vertisan®** (Henning Arneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 20, 24, 30, 60 и 100 бр.). ● **Vertisan N24®** (Henning Arneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки 24 mg (оп. по 20, 24, 30, 60 и 100 бр.). ● **Vestibo®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 8, 16 и 24 mg (оп. по 3 и 6 бр.). ▲ Бетахистин е *хистаминов аналог* с антивертигинозно и вазодилатиращо действие. Разхлабва прекапилярните сфинктери и увеличава кръвооросването на лабиринта.

Показания: Болест на Мениер, световъртеж, вестибулопатия.

Приложение: Преди първата употреба на препарата Acuver се отстранява винтовата капачка и се завинтва приложената към опаковката мерителна помпа на флакона (бутилката). С помощта на помпата се освобождава предписаната доза, която се разтваря в неутрална течност (най-често 100 ml вода в чаша). Acuver се назначава орално обикновено по 1 до 2 впръсквания (респ. 8 до 16 mg) 3 пъти на ден. Оралните капки Microser се предписват в доза 16 к 3 или 4 пъти на ден. Лечението в повечето случаи продължава няколко месеца. Acuver не се приема едновременно с антихистаминови лекарства, поради отслабване на ефектите на двете групи медикаменти.

Нежелани реакции: Главоболие, изостряне на язвена болест, гадене, повръщане, диария, фалтуленция, сърцебиене, стягане в гръдната област. Стомашният дискомфорт може да се предотврати, ако бетахистин се приема по време или след хранене, както и ако се намали ДД. **Противопоказания:** Бронхиална астма, стомашна или дуоденална язва, феохромоцитом, комедикация с антихистаминови препарати, бременност, лактация.

CINNARIZINE – INN (ATC код: N07CA02)

● **Cinnarizin Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 25 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Cinnarizin Inbiotech®** („Инбиотех“ ООД) – таблетки 25 mg (оп. 50 бр.). ● **Cinnarizin Milve®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки 25 mg (оп. по 25 и 50 бр.). ● **Cinnarizin Pharma®** (Фарма АД) – таблетки 25 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Cinnarizin Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 25 mg (оп. 50 бр.). ● **Cinnarizin Unipharm®** (Унифарм АД) – таблетки 25 mg (оп. 100 бр.). ▲ Цинаризин блокира

навлизането на Ca^{2+} в съдовите миоцити. Намалява възбудимостта на лабиринта. Подобрява мозъчното кръвооросване.

Показания: Нарушения в церебралното кръвообращение (свързани с атеросклероза, сенилна деменция, мисловни и паметови смущения), главоболие, мигрена, нарушения в кръвооросването на крайниците при болестта на Бюргер и Рейно, акроцианоза, перниони; кинетоза, световъртеж, нистагъм, болест на Мениер.

Приложение: От 25 до 75 mg след хранене 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Сънливост, СЧ смущения (от високи дози).

CINNARIZINE & DIMENHYDRINATE (ATC код: N07CA52)

●**Arlevert**[®] (Henning Arzneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки, съдържащи по 20 mg цинаризин и 40 mg дименхидринат (оп. по 20, 24, 48 и 50 бр.). Показан е за симптоматично лечение на световъртеж с различен произход. На възрастни и деца над 12 г. се прилага в доза 1 таблетка 3 пъти на ден. Таблетките се поглъщат цели с около 100 ml течност след хранене. Arlevert може да предизвика сънливост, удължаване на реакционното време, ксеростомия, зрителни нарушения, тахикардия, затруднено уриниране, кожни обриви (рядко). Той е противопоказан при свръхчувствителност към дименхидринат или цинаризин; пациенти с гърчове или съмнение за повишено вътречерепно налягане и алкохолизъм.

FLUNARIZINE – INN (ATC код: N07CA03)

●**Flunarizin Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – капсули 5 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Sibelium**[®] (Johnson & Johnson d.o.o.) – таблетки 5 mg (оп. 20 бр.). ▼ Има чревна резорбция 85%, СПП 99% и $t_{1/2\beta}$ 18 h. ▲ Флунаризин притежава съдоразширяващ ефект, свързано с блокиране на калциевите канали. Той повлиява най-силно басейна на a. carotis interna и a. vertebralis. Действа вестибулодепресивно.

Показания: МСБ, черепномозъчни травми, мигрена, световъртеж от вестибуларен характер.

Приложение: ДД флунаризин за пациенти под 65 г. е 10 mg, а над 65 г. – 5 mg. ДД се назначава вечер в един орален прием. При добра поносимост лечението продължава няколко месеца (при мигрена до 8 мес.).

Нежелани реакции: Седация, сънливост, забавяне на реакциите, главоболие, астения, СЧ нарушения, констипация, обрив; по-рядко – депресия (която може да стане причина за прекъсване на терапията), загуба на равновесие, ЕПН. При комедикация с холинолитичи флунаризин засилва техните атропиноподобни НЛР. Той потенцира действието на алкохола и лекарства, потискащи ЦНС. **Противопоказания:** Консумация на алкохол, шофиране по време на действието на препарата.

N07X Други продукти, действащи на нервната система

N07XX Други невротропни продукти

DIMETHYL FUMARATE – INN (ATC код: N07XX09)

●**Tecfidera**[™] (Biogen Idec Ltd) – капсули по 120 и 240 mg (оп. 14 и 56 бр.). ▲ МС е *автоимунно възпалително невродегенеративно хронично заболяване* с неясна етиология и генетична предиспозиция, което може да се иницира от фактори на околната среда и инфекции. При МС се развива *демиелинизация на аксоните* на главния и гръбначния мозък, което причинява *мозъчни лезии*. Диметил фумарат намалява възпалителния процес и модулира имунната система посредством активиране на специфичен протеин (Nrf2'), който регулира антиоксидантни гени, предпазващи невроните от демиелинизация.

Показания: Лекарство от *първа линия* за лечение на релапсиращи форми на МС у възрастни.

Приложение: Лечението през *първата седмица* започва със 120 mg, приети по време на хранене, два пъти на ден. След това се продължава с 240 mg два пъти дневно. При зачервяване на лицето или проява на СЧ странични ефекти ДД следва временно да се намали. Няма клинични изследвания за това как диметил фумарат би взаимодействал с ваксини.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето (при 34% от пациентите), диария, гадене, повръщане, болка в областта на корема. Тези НЛР се проявяват обикновено през първия месец от лечението и могат интермитентно да се наблюдават през целия терапевтичен курс. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

FAMPRIDINE – INN (ATC код: N07XX07)

●**Ampyra**^{*} – таблетки 10 mg. ●**Румадин** (*не е в наличност*) (Софарма АД) – инжекционен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). **USAN:** Dalfampridine. ▲ Фампридин представлява **4-Aminopyridine**. Той засилва екзоцитозата на АСh в ЦНС и нервно-мускулните синапси. Освен това пряко активира съкратителната способност на миофибрилите и облекчава моно- и полисинаптичните рефлексии в ЦНС. *Антикурарният ефект* на препарата продължава 90–180 min в зависимост от приложената доза. След използването на Румадин не се наблюдава рекураризация. Препаратът антагонизира миорелаксиращия ефект на аминокликозидите. Той има *пряко възбуждащо действие върху клетките на дихателния център*, което продължава 60–90 min. *Повишава артериалното налягане* в резултат на възбуждане на вазомоторния център и симпатиковите вегетативни ганглии. Има изразено антагонизиращо действие по отношение на ганглиоблокерите. Намалява потискащото действие на инхалационните анестетици върху ЦНС.

Приложение: Като *антагонист на недеполяризиращите миорелаксанти* се инжектира бавно венозно в доза 20 mg още при поява на първите спонтанни дихателни движения. Максималният му ефект се проявява след 5–10 min. При

необходимост се въвеждат допълнително още 10 mg. Aminopiridine се използва също при *MC* (индикация на FDA) и *алцхаймерова деменция*.

Нежелани реакции: Главоболие, тремор, парестезии, повишена възбудимост, повдигане, ксеростомия, диафореза, повишение на артериалното налягане; рядко – алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежки чернодробни и/или бъбречни заболявания; състояния, свързани с повишена нервно-мускулна възбудимост.

PITOLISANT – INN (АТС код: N07XX11)

● **Wakix®** (Bioproject Pharma) – филмирани таблетки по 4.5 и 18 mg в бутилки (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Питолизант е H₃-хистаминергичен антагонист. Освен това той повишава освобождаването в мозъка на ACh, NA и DA. При болни с нарколепсия той подобрява качеството и продължителността на будност и внимание.

Показания: Лечение на възрастни пациенти с *нарколепсия*, със или без катаlepsия.

Приложение: Трябва да се използват най-ниските ефективни ДД питолизант, съобразени с индивидуалния клиничен отговор. ДД над 36/mg не трябва да се превишава. Препоръчват се следните схеми на приложение: а) първа седмица – 2 x 4.5 mg орално; б) втора седмица – дозата може да се повиши до 18 mg на ден в 1 прием или да се понижи на 4.5 mg дневно; в) трета седмица – дозата може да се повиши до 36 mg на ден (2 x 18 mg).

Нежелани реакции: Потене, промени в апетита и т.м., ажитация, халюцинации, зрителни смущения, абнормно поведение, безсъние, апатия, кошмарни сънища, ментални нарушения, депресия, дисфория, дискинезия, катаlepsия, сомнолентност, тремор, световъртеж, шум в ушите, брадикарзия, мигренозно главоболие, психомоторна свръхактивност, епилепсия, промени в артериалното налягане, брадикарзия, удължаване на QT интервала, астения, болки в корема и гръдния кош, неразположение, периферни отоци, миалгия, спонтанен аборт, фоточувствителност, дисфагия, ентероколит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към питолизант, тежко УЧФ, бременност, кърмене.

RILUZOLE – INN (АТС код: N07XX02)

● **Sclefic®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ▼ Рилузол има бионаличност след р.о. приложение 60% (мазнините понижават неговата резорбция), СПП 96% и екстензивен чернодробен метаболизъм. ▲ ЛАС е нервно-дегенеративно заболяване, характеризиращо се със *загуба и слабост на скелетните мускули*, което при въвлечне на дихателните мускули може да бъде фатално. При това заболяване има *увреждане (excitotoxic damage)* на по-горните и по-долните *мотоневрони*, свързано с клетъчна смърт поради *масивен калциев инфлукс, предизвикан от ексцесивно действие на възбуждащия медиатор глутамат* върху съответните постсинаптични рецептори в главния мозък. Riluzole *блокира пресинаптичното освобождаване на глутамат* (невромедиаторна аминокиселина с възбуждащо действие) вероятно чрез потискане на потенциал-зависимите *натриеви* канали.

Показания: Латерална амиотрофична склероза (ЛАС)

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Приема се *орално* по 50 mg/12 h. По-големите ДД увеличават НЛР. Клинични проучвания, продължили 18 мес. показват, че се *удължава преживяемостта* на пациенти с ЛАС.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (рифампицин, омепразол и др.) и тютюнопушенето намаляват терапевтичната ефективност на Riluzole, защото ускоряват елиминирането му. Кофеинът, теофилинът, амитриптилинът, флуорохинолоните и други ензимни инхибитори забавят неговото елиминиране и увеличават честотата на НЛР.

Нежелани реакции (с честота >10%): Гадене, коремни болки, констипация, повишаване нивата на аминотрансферазите.

SODIUM OXYBUTYRATE – INN (АТС код: N07XX04)

● **Xyrem®** (USB Pharma Ltd) – перорален разтвор с концептрация 500 mg/ml в пластмасови бутилки с вместимост 180 ml (оп. 1 бр. с мерителна спринцовка). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Натриевият оксibuтират променя архитектониката на съня по неизяснен механизъм. Той удължава фазата на ортодоксалния сън и скъсява тази на REM съня. Намалява ексцесивната дневна сънливост и катаlepsия при болни от нарколепсия.

Показания: Нарколепсия с катаlepsия у възрастни.

Приложение: Два пъти на ден по 2.5 g. МДД е 9 g. Отначло е необходимо дозта да се титрира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента. При необходимост ДД се променя с 1.5 g (съответно 2 пъти по 750 mg на ден). Препоръчват се промяната на дозата да се извършва през 7 до 14-дневни интервали. Първата доза се приема преди лягане. Втората доза се приема 2.5 до 4 h след това. Храната намалява чревната абсорбция на натриевия оксibuтират. Затова пациентите трябва да вечерят поне 2–3 h по-рано. Необходим е строг комплаенс.

Нежелани реакции: Замайност, гадене, главоболие, суицидни намерения, психоза, гърчове, дихателна депресия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, сукцинсемилалдехид дехидрогенезан дефицит, комедикация с опиоиди или барбитурати.

ТАFAMIDIS – INN (АТС код: N07XX08)

● **Vyndaqel®** (Pfizer Ltd) – капсули 20 mg (по 15, 30 и 90 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

Показания: Транстиретинова амилоидоза (TTR) при възрастни пациенти.

Приложение: ДД е 20 mg в 1 орален прием, със или без храна.

Нежелани реакции: Уро-генитални инфекции, диария, боли в горната част на корема. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

TETRABENAZINE – INN (АТС код: N07XX06)

●**Dystardis®** (АОР Orphan Pharmaceuticals AG) – таблетки 25 mg (оп. по 42 и 112 бр.). ●**Tetmodis®** (АОР Orphan Pharmaceuticals AG) – таблетки 25 mg (оп. 112 бр.). ▲ Тетрабеназин притежава централно резерпиноподобно действие при много по-слаба и кратка периферна активност. Действа като *обратим високо афинитетен инхибитор на усвояването на биогенни моноамини в синаптичните гранули* на централните пресинаптични неврони. Улеснява метаболитното разграждане на моноамини и особено това на DA в мозъка. Облекчава симптоматично пациенти с болест на Хънтингтон.

Показания: Хиперкинетични моторни разстройства при хорей на Хънтингтон.

Приложение: Започва се с 12,5 mg 1–3 на ден. ДД се повишава с 12,5 mg през 3 или 4 дни до достигане на терапевтичен ефект. МДД е 200 mg тетрабеназин.

Нежелани реакции: Акатизия, депресия, замаяност, възбуда, тремор, паркинсонизъм. **Противопоказания:** Паркинсонизъм, депресия, кърмене, феохромоцитом, пролактин-зависими тумори, комедикация с резерпин или MAOI.

ПЛАЗМАФЕРЕЗА – метод, при който кръвта се разделя на течната си съставка (плазма) и формените елементи, след което се подменя плазмата. Плазмаферазата е показана при пациенти с МС, които нямат положителен отговор след венозна терапия с ГКС.

P: АНТИПАРАЗИТНИ ПРОДУКТИ, ИНСЕКТИЦИДИ И РЕПЕЛЕНТИ (ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS)

P01 АНТИПРОТОЗОЙНИ ЛЕКАРСТВА

P01A Средства против амебиаза и други протозойни заболявания

P01AB Нитроимидазоли

METRONIDAZOLE (вж. гл. J01XD)

NIMORAZOLE – INN (АТС код: P01AB06)

● **Naxogin®** (Pharmacia & Upjohn) – таблетки 500 mg (оп. 6 бр.). ▲ Нарушава структурата на ДНК на *T. vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *E. histolytica*, Грам-отрицателни анаеробни бактерии.

Показания: Трихомониаза и ламблиаза.

Приложение: На възрастни се прилага по 500 mg/12 h орално в продължение на 6 дни или по 2 g дневно за 2 дни.

Нежелани реакции: Повдигане, световъртеж, сънливост, кожни обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нитроимидазолови производни, болести на ЦНС, бременност.

TINIDAZOLE – INN (вж. гл. J01XD)

P01B Антималарийни лекарства

☞ Маларията е *протозооза*, причинена от *Pl. falciparum*, *vivax*, *ovale* и *malariae*. Най-тежките форми се причиняват от *Plasmodium falciparum*. Развива се след ухапвания със заразени женски комари от рода *Anopheles*. Клинично протича с *циклически температурни пристъпи* (през 48 h при *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* и през 72 h – при *P. malariae*), развитие на хипохромна анемия и хепатоспленомегалия. С различните антималарийни средства се осъществява диференцирано повлияване на отделните фази в развитието на плазмодиите. С каузалната профилактика се постига първично разрушаване на тъканните шизонти и предотвратяване развитието на еритроцитната фаза, докато клиничната профилактика цели разрушаване на инфектираните еритроцити и потискане на клиничната симптоматика. Радикалното лечение води до безрецидивно оздравяване.

☞ Маларията, причинена от *Plasmodium falciparum*, към края на **бременността** се характеризира с висок леталитет, но стандартните терапевтични режими с *хинин* и *хлороквин* (PRC C) са безопасни за бременната и плода. При майки и фетуси с *дефицит* на Г6ФД препаратите *primaquine**, *chloroquine* и сулфонамиди (вкл. co-trimoxazole) могат да предизвикат *хемолиза*. Подходящи за *профилактика* на малария по време на бременност са препаратите *chloroquine* и *proguanil**.

P01BA Аминохинолини

CHLOROQUINE – INN (АТС код: P01BA01)

● **Resochin®** (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ▼ Хлороквинът има pK_b 8,4, почти пълна (89%) СЧ резорбция, T_{max} 1–2 h, $t_{1/2}$ 3–5 дни и уринарна екскреция в непроменен вид 70%. ▲ Хлороквин има *гаметоцидно и шизонтоцидно действие* върху еритроцитните шизонти на всички видове плазмодии. Той инхибира плазмодийната ДНК и РНК полимераза. Към него плазмодиите развиват сравнително бавно резистентност. Епидемиологичните изследвания показват обаче, че най-често *Plasmodium falciparum* и много по-рядко *Plasmodium ovale* са резистентни към хлороквин. Препаратът притежава още *амебицидно и имуносупресивно* действие.

Показания: Всички форми на малария, извънчревна форма на амебиаза; РА, спондилартроза, фотодерматоза, lupus erythematosus, lichen ruber planus, склеродермия, пемфигус, бъбречна амилоидоза, гломерулонефрит.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ☉ За *лечение на малария на възрастни* хлороквинът се прилага *орално* три дни в курсова доза 2,5 g по следния начин: първия ден се започва с ударна доза 1 g в 1 орален прием и след 6–8 h същия ден се приемат още 500 mg; през втория и третия ден препаратът се прилага по 500 mg в 1 прием. Триденното лечение с хлороквин обикновено е ефективно при малария, причинена от *Pl. malariae*. Ако причинителите са *P. vivax* или *P. ovale*, за предотвратяване на рецидивите след хлороквиновата терапия се провежда лечение с *pentamidine** в ДД 15 mg в продължение на 14–21 дни (или с цел да се намали хемолитичният риск – по 30 mg/7 дни 8 седмици). ☉ При малария, причинена от *P. falciparum*, хлороквин най-често е неефективен поради развита се резистентност (особено в Централна Африка, Латинска Америка, Океания, някои райони на Югоизточна Азия). В такива случаи се провежда терапия през първите 7 дни с *хинин** (под форма на добре резорбируем хидрохлорид, дихлорид или сулфат) в доза 600 mg/8 h; в следващите 7 дни лечението

продължава с пириметамин* (25 mg/12 h p.o.), плюс Fansidar* в ДД 3 таблетки в 1 прием. При непоносимост или резистентност към Fansidar* след завършване на 7-дневния лечебен курс с хинин, лечението продължава с доксициклин в ДД 200 mg в 1 орален прием в продължение на 7 дни. ③ При маларийни пристъпи на деца продуктът се прилага *орално* в начална доза 16 mg/kg и след 6 h още 7,6 mg/kg. На втория и третия ден той се приема в ДД 7,6 mg/kg в 1 прием. ④ За профилактика на малария на възрастни хлороквинът се прилага по 500 mg 1 път седмично в един и същи ден от седмицата по време целия сезон на предаване на малария. ⑤ За профилактика на малария при деца хинидинът се назначава по 7,6 mg/kg/7 дни (в един и същи ден от седмицата). ⑥ При съмнения за хлороквин-резистентни щамове на *Pl. falciparum* се преминава на профилактика с една от следните стандартни схеми: Proguanil* 200 mg на ден (започва се 2–3 дни преди предстоящото пътуване); Mefloquine* 250 mg 1 път в седмицата (започва се най-малко 1 седмица, но по-добре – 2 до 3 седмици преди пътуването) или Chloroquine + Proguanil*. ⑦ При бременни жени се използва хлороквин и/или прогванил* (в комбинация с фолиева киселина). На възрастни пациенти с РА хлороквинът се предписва орално по 250 mg 2 пъти дневно в продължение на 7 дни и след това – по 250 mg/24 h в продължение на 12 мес. Терапевтичен ефект се наблюдава обикновено след 4 седмици и дори по-късно. ⑧ При извънчревна амебиаза на възрастни през първите 2 дни хлороквинът се назначава в ДД 1 g, разделена в 2 приема и след това – по 500 mg на ден в един прием в продължение на 2–3 седмици. На деца при тази индикация той се прилага орално по 16 mg/kg/24 h в един прием в продължение на 2–3 седмици (МДД за деца е 500 mg). ⑨ При *lupus erythematosus cutaneus chronicus* на възрастни хлороквинът се предписва орално в ДД 250–500 mg. ⑩ При фотодерматози се прилага орално по 250 mg/24 h в продължение на 7 дни и след това по 500 до 750 mg 1 път седмично в продължение на 3–4 седмици.

Взаимодействия: За ускоряване проявата и усиляване на ефекта при РА хлороквинът се комбинира с ГКС и НСПВЛ.

Нежелани реакции: Стomatит, анорексия, гастралгия, намаляване на т.м.; главоболие, шум в ушите, световъртеж, отпадналост; зрителни нарушения (корнеални отлагания, в повечето случаи обратима ретинална токсичност със скотоми, фотофобия, дефекти в цветното виждане, а в най-тежките случаи – слепота); силен (понякога) непоносим сърбеж; левкопения; при предозиране – хепатотоксичност, дистрофични промени в миокарда (кардиотоксичност), при бързо i.v. въвеждане във високи дози – колапс (поради артериална хипотония), сърдечни ритъмни нарушения (хлороквинът притежава хинидиноподобно действие), мисловни нарушения. При продължителна хлороквинова терапия често се наблюдава обратимо обезцветяване на косата и пигментация на твърдото небце. **Противопоказания:** Тежки сърдечни, бъбречни и чернодробни увреждания.

P01BB Бигваниди

QUININE – INN (АТС код: P01BC01)

● **Chininum hydrochloricum*** – филм-таблетки по 50 и 200 mg. ▲ Chinine е алкалоид с горчив вкус, изолиран от кората на хининовото дърво – *Cinchona succirubra*. Молекулата му съдържа изохинолинов и хинуклидинов пръстен, които се вметват между двойка бази на двете вериги на ДНК и нарушават функцията ѝ на матрица. Хининът действа *шизонтоцидно* върху еритроцитните *шизонти* на всички видове плазмодии. Потиска терморегулаторния център и проявява *антипиретична* активност. Засилва ритмичните маточни съкращения (*утерокинетичен* ефект). Понижава възбудимостта на миокарда и забавя сърдечната дейност (притежава известен антиаритмичен ефект).

Показания: Малария, причинена от *резистентни* на хлороквин щамове на *Pl. falciparum* (най-често в комбинация с пириметамин).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На възрастни се назначава орално от 500 до 600 mg/12 h в продължение на 5 до 7 дни.

Нежелани реакции: Еритем, уртикария, повишаване на т.т., маточни кръвотечения; при предозиране – «хининовое пиянство» (цинхонизъм), проявяващ се с шум в ушите, световъртеж, главоболие, сърцебиене, тремор, безсъние. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хинин, заболявания на средното и вътрешното ухо, сърдечна декомпенсация.

P01BF Артемизинин и производни, комбинации

ARTHEMETHER & LUMEFANTRINE (АТС код: P01BF01)

● **Riamet™** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки, съдържащи по 20 mg артемизинин и 120 mg лумефантрин (оп. 24 бр.). ▲ Riamet е *кръвен шизонтоцид*. Мястото на действие на двете му съставки е хранителната вакуола на маларийния плазмодий.

Показания: Малария, причинена от *Plasmodium falciparum*, вкл. *резистентен* на други лекарства, както и на смесени маларийни инфекции, включващи този плазмодий.

Приложение: (1) За лечение на малария на възрастни Riamet се предписва в доза 4 таблетки, приети орално наведнъж в момента на поставяне на диагнозата. Тази ЕД се приема също след 8, 24 и 48 h. Лечебният курс включва 16 таблетки. В случай на повръщане на 1 h след приема на Riamet трябва да се вземе повторна доза. (2) В области с MDR (напр. Тайланд) и при възрастни пациенти без имунитет се препоръчва интензивен тридневен курс на лечение: I ден – 4 таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, последвани от същата ЕД след 8 h; II и III ден – по 4 таблетки/12 h. Курсът включва 24 таблетки. (3) Туристите или другите възрастни лица, намиращи се в изолирани местности, далеч от медицински заведения, трябва да носят със себе си Riamet (т.е. да имат готовност за спешно лечение на място), за да започнат самолечение. В този случай се препоръчва тридневен курс: I ден – 4 таблетки, приети наведнъж при поява на първите маларийни симптоми; след 8 h същата доза се повтаря; II и III ден – по 4 таблетки/12 h.

Курсът включва 24 таблетки. (4) Лечение на деца с Riamet: а) при т.м. от 5 до 15 kg – 1 таблетка в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8, 24 и 48 h, което прави общо 4 таблетки; б) при т.м. от 15 до 25 kg – 2 таблетки в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8, 24 и 48 h, което прави общо 8 таблетки; в) при т.м. от 25 до 35 kg – 3 таблетки в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8, 24 и 48 h, което прави общо 12 таблетки. (5) За лечение на деца без имунитет в области с MDR се провежда тридневен курс: а) при т.м. от 10 до 15 kg – 1 таблетка в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 6 таблетки; б) при т.м. от 15 до 25 kg – 2 таблетки в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 12 таблетки; в) при т.м. от 25 до 35 kg – 3 таблетки в момента на поставяне на диагнозата, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 18 таблетки. (6) Готовност за спешно лечение на деца на място: а) при т.м. от 10 до 15 kg – 1 таблетка в момента, от който детето има оплаквания, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 6 таблетки; б) при т.м. от 15 до 25 kg – 2 таблетки в момента, от който детето има оплаквания, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 12 таблетки; в) при т.м. от 25 до 35 kg – 3 таблетки в момента, от който детето има оплаквания, после същата ЕД се повтаря след 8 h, през втория и третия ден се приема същата доза през 12 h, което прави общо 18 таблетки.

Нежелани реакции: Нарушения, на съня, главоболие, замаяване, сърцебиене, болки в корема, анорексия, повръщане, гадене, диария, сърбеж, обриви, артралгии, мигалгии, астения, умора. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към компонентите на Riamet, кърмене.

P01BX Други антималярийни продукти

DOXYCYCLINE (вж. гл. J01AA)

HALOFANTRINE* – INN (АТС код: P02BX01)

P02 АНТИХЕЛМИНТНИ ЛЕКАРСТВА

P02B Антитрематодни лекарства

☞ Антитрематодните средства се използват за лечение на паразитни заболявания, причинени от различни видове червеи смукалници – *Fasciola hepatica* (чернодробен метил), *Opisthorchis felinus*, *Clonorchis sinensis*, някои шистозоми (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*) и др.

P02BA Хинолонови производни и сродни съединения

OXICLOZANIDE (Douvistome®). Ефективен срещу метилите *Fasciola hepatica*, *Paramphistomum* spp. и *Monseiza* spp., а също и срещу някои цестоди. У нас е разрешен само за ветеринарна употреба.

PRAZIQUANTEL – INN (АТС код: P02BA01)

● **Biltricide*** (Bayer AG) – филм-таблетки по 600 mg с три делителни бразди, разделящи всяка таблетка на 4 части по 150 mg. ▼ Празиквантел има много добра СЧ резорбция, СПП 80% и $t_{1/2}$ 0,8–2 h (който при тежко чернодробно заболяване се удължава). ▲ При хора и животни празиквантелът има *антитрематодно и антицестодно действие*. Той уврежда клетъчните мембрани на хелминтите, като повишава тяхната пропускливост особено за калциеви йони. Предиизвиква контракция и спастична парализа на чувствителните хелминти, а също – увреждане на тегумена.

Показания: Хелминтози, причинени от различни видове шистозоми (*Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. mekongi*) и чернодробни метили (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*); чревни цестодози.

Рискова категория за бременността: В.

Приложение: При шистозомияза празиквантел се прилага орално в доза 25 mg/kg/8 h като терапията продължава само 1 ден. При клонорхиаза и описторхиаза той се назначава в доза 20 mg/kg/8 h също в продължение на 1 ден. Таблетките се поглъщат по време на хранене с малко течност, без да се дъвчат. Празиквантел е ефективен още при лечение на чревни цестодози, причинени от *Hymenolepis papae* (еднократно орално в доза 25 mg/kg, като след 7–10 дни лечението се повтаря), както и при чревни цестодози, причинени от *D. latum*, *T. saginata* или *T. solium* (еднократно в доза от 10 до 20 mg/kg).

Нежелани реакции: Абдоминални болки, главоболие, замаяност, отслабване на вниманието, повишена т.т., сърбеж, уртикария, артралгия, мигалгия, еозинофилия; при *предозиране* – абортен ефект. Деца над 4-годишна възраст имат по-добра поносимост към празиквантел в сравнение с възрастните. **Противопоказания:** Бременност; очна форма на цистецеркоза; повишена чувствителност към празиквантел; кормуване в деня, в който се провежда лечение с препарата.

P02C Антинематодни лекарства

☞ Антинематодните средства се прилагат при **опаразитяване с кръгли червеи** – *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichocephalus trichiuris*, *Trichinella spiralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Dracunculus medinensis* и др.

P02CA Бензимидазоли

ALBENDAZOLE – INN (АТC код: P02CA03)

● **Zentel®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – перорална суспензия* 20 mg/ml във флакони по 20 ml (оп. 1 бр.) и таблетки 400 mg (оп. по 1, 60 и 100 бр.). ▼ Чревната резорбция на албендазол е слаба, но тя се повишава значително, ако лекарството се приема с храна, богата на мазнини. Препаратът се открива в жлъчката, плазмата, течността на ехинококовите кисти, ликвора. Ликворните концентрации на албендазол са 4 пъти по-ниски в сравнение с плазмените. Има $t_{1/2}$ 8 h и СПП >70%. ▲ Албендазол уврежда чревните клетки на паразита чрез свързване с колхицин-чувствителните места на тубулина и нарушава усвояването на глюкоза от глистите и техните ларви. Запасите им от гликоген се изчерпват бързо. Развиват се дегенеративни промени в ендоплазматичния ретикулум и в митохондриите на герминативния слой. Рязко се понижава продукцията на АТФ и паразитите загиват. Той инхибира също специфичния за хелминтите ензим фумаратредуктаза и намалява абсорбцията на глюкоза в микротубулите. Проявява *ларвициден ефект* при некаториоза и овоциден – при аскаридоза, анкилостомияза и трихиуриоза. Действа *вермицидно* по отношение на *Ascaris lumbricoides*, *Capillaria philippinensis*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Echinococcus granulosus* (кучешка тения), *Echinococcus multicularis*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Trichostrongylus*, *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis*.

Показания: Аскаридоза (аскаридоза), трихиуриоза, стронгилоидоза, анкилостомияза, ехинококоза, цистицеркоза, ентеробиоза (ентеробиоза), трихинелоза (трихиноза), джiardиоза, някои тениози; невроцистицеркоза, причинена от *T. solium*.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Албендазол се прилага орално, като ДД се назначава в 1 прием. При **възрастни и подрастващи** се препоръчват следните схеми на лечение: *Аскаридоза*, *ентеробиоза*, *трихиуриоза* или *анкилостомияза* – 400 mg еднократно (като след 3 седмици лечението може да се повтори). *Капилариоза* – 200 mg/12 h в продължение на 10 дни. *Ехинококоза*: 800 mg/24 h в продължение на 28 дни. При необходимост могат да се проведат 2–3 лечебни курса, а при неоперабилни болни – максимално 5 курса. При т.м. на пациента <60 kg, препаратът се дозира по 12 mg/kg/24 h. *Невроцистицеркоза* – по 15 mg/kg/24 h в продължение на 30 дни. След 3 седмици лечението може да се повтори. *Стронгилоидоза* (стронгилоидиоза) – 400 mg/24 h в продължение на 3 дни. След 3 седмици лечението може да се повтори. *Трихостронгилиоза* – 400 mg/24 h еднократно. *Джiardиоза* – 400 mg/24 h в продължение на 5 дни. *Трихинелоза*. Назначава се в ДД 100 mg в продължение на 15–30 дни. Антитрихинелозното лечение се провежда под защитата на десенсибилизираща терапия с ГКС и H₁-блокери. При **деца** се препоръчват следните схеми на лечение с albendazole: *Аскаридоза*, *ентеробиоза*, *трихиуриоза*, *анкилостомияза* или *стронгилоидоза* – 200 mg еднократно при деца до 2 години, а над 2 години – 400 mg еднократно (като след три седмици лечението може да се повтори). *Капилариоза* и *невроцистицеркоза* – както при подрастващи и възрастни. *Ехинококоза* – от 10 до 15 mg/kg/24 h в продължение на 28 дни за деца над 6 години. *Стронгилоидоза* – 200 mg/24 h при деца до 2 години, а над 2 години – 400 mg/24 h в продължение на три дни. След три седмици лечението може да се повтори. *Трихостронгилиоза* – 400 mg/24 h еднократно. *Джiardиоза* – 400 mg/24 h в продължение на пет дни.

Нежелани реакции: При *краткотрайно (до три дни) лечение* – диария, главоболие, замаяност, безсъние, отпадналост. При *продължително (над 2–3 мес.) лечение* с албендазол се наблюдават токсични явления: повишаване плазмените нива на серумните трансаминази (в около 17% от болните), СЧ смущения (при 4%), алопеция (2%), кожни обриви и сърбеж (1%), левкопения. Последната вероятно се дължи на изтичане на течност от спукана киста. Описани са случаи на развитие на анемия, артериална хипотония, ембрио- и фетотоксичност. **Противопоказания:** Чернодробна цироза. Не е достатъчно проучен рискът от приложение на албендазол при деца <2 г.

MEBENDAZOLE – INN (АТC код: P02CA01)

● **Vermox®** (Johnson & Johnson D.O.O.) – таблетки 100 mg (оп. 6 бр.). ▲ Мебендазол блокира усвояването на екзогенна глюкоза от нематодите. Той изчерпва гликогена и намалява синтеза на АТФ. Нематодите се обездвижват или загиват. Загиват също яйцата на *Ascaris lumbricoides*. Мебендазол не повлиява кръвнозахарните нива при човека и животните.

Показания: Ентеробиоза, аскаридоза, трихоцефалоза, анкилостомидоза, трихинелоза, смесени инвазии; за консервативна терапия на неоперабилна ехинококоза и алвеококоза.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На **възрастни** и деца над 10 г. при *ентеробиоза* мебендазол се прилага еднократно орално в доза 100 mg. На **деца** от 2 до 10 г. той се предписва еднократно в доза 25–50 mg. След 2–4 седмици лечението на ентеробиозата се повтаря с цел да бъдат предотвратени рецидивите. За лечение на *аскаридоза*, *трихоцефалоза*, *анкилостомидоза*, *стронгилоидоза* и *смесени хелминтози* у възрастни мебендазол се назначава по 100 mg/12 h в продължение на три дни. При *трихинелоза* у възрастни в първите 3 дни мебендазол се приема от 200 до 400 mg/8 h, а от 4-ия до 10-ия ден – по 500 mg/8 h. Хелминтицидното лечение се провежда под защитата на десенсибилизираща терапия с ГКС и H₁-блокери. При *ехинококоза* през първите 3 дни мебендазол се назначава по 500 mg/12 h, от IV до VI ден – по 500 mg/8 h. След това той се предписва в ДД 25–30 mg/kg, разделена в 3–4 приема. Лечението с тази ДД продължава до 6 мес.

Нежелани реакции: Главоболие, тежест в областта на стомаха. При лечение на ехинококоза и алвеококоза мебендазол може да предизвика левкопения, анемия, еозинофилия, костно-мозъчна аплазия, потискане на сперматогенезата, повишение плазмените нива на чернодробните трансаминази, токсичен хепатит, руптура на ехинококова киста с развитие на анафилактичен шок, алопеция, хематурия, цилиндрурия. **Противопоказания:** Консумация на алкохол по време на терапията, повишена чувствителност към мебендазол, кърмене, деца до 2 г., УЧФ, нарушена кръвотворна функция.

P02CB Пиперазин и производни

PIPERAZINE – INN (АТС код: P02CB01)

● **Helmicid®** („Актавис“ ЕАД) – сироп, съдържащ пиперазин хексахидрат с концентрация 1235 mg/5 ml в тъмна стъклена бутилка по 100 ml (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка). ▼ Резорбира се в тънкото черво непълно. Екскретира се с урината. ▲ Пиперазин блокира нервно-мускулната система (курареподобен ефект) на *A. lumbricoides* и *E. vermicularis*.

Показания: Аскаридоза, ентеробиоза.

Приложение: За лечение на ентеробиоза у деца над 6 г. се прилага орално в доза 5 ml (= 1 чаена лъжичка) през 8 h. Лечението при ентеробиоза продължава 5 дни. При аскаридоза Helmicid се назначава по 5 ml/8 h два дни.

Нежелани реакции: СЧ смущения; главоболие, зрителни нарушения, атаксия, световъртеж, тремор; уртикариални кожни обриви. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към пиперазин, епилепсия, бъбречни заболявания, бременност; ко-медикация с фенотиазинови невролептици.

P02CC Тетрахидропиримидини

PYRANTEL* – INN (АТС код: P02CC01) – таблетки 250 mg (оп. 3 бр.). ▲ Пирантелът има незначителна чревна резорбция, поради което действието му се локализира в чревния лумен. Парализира нервно-мускулната система на млади и възрастни форми на някои нематоди. Повлиява също и *Trichinella spiralis*.

Показания: Аскаридоза; хелминтози, причинени от *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На деца и възрастни се предписва еднократно орално в доза 10 mg/kg по време на хранене. След 2 седмици лечението се повтаря.

Нежелани реакции: В 1–10% от случаите пирантелът предизвиква анорексия, повръщане, диария, болки в корема; <1% – сънливост или безсъние, замаяване, главоболие, обриви, мускулна слабост; при предозиране – повръщане, мускулни крампи, диария, атаксия.

P02CE Имидазотиазоли

LEVAMISOLE* – INN (АТС код: P02CE01) – таблетки по 50 mg (оп. 2 бр.) и 150 mg (оп. 1 бр.). ▲ Левамизол има антинемотоден и известен имуностимулиращ ефект, дължащи се на парализиране на нервно-мускулната система на аскарите и анкилостомите. Стимулира Т-хелперните лимфоцити, а потиска Т-супресорните лимфоцити и фагоцитите. Повишава активността на К-клетките. Усилва антитуморния имунологичен контрол, защото Т-лимфоцитите са отговорни за разпознаване на антигените, вкл. и туморните.

Показания: Високоэффективен е при аскаридоза и по малко – при трихостронгилоидоза, некатороза, стронгилоидоза и анкилостомидоза. Като имуностимулант се прилага за повишаване на имунната защита при вирусни инфекции и хронични рецидивиращи заболявания, за лечение на автоимунни заболявания и потискане развитието на метастази (но терапевтичният му ефект се оспорва).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Като антихелминтно средство левамизол се прилага еднократно орално в доза 150 mg на възрастни и 2,5 mg/kg на деца. Специална диета и очистително не са необходими. **Нежелани реакции:** Диария, болки в корема, анорексия, главоболие.

P02CF Имидазотиазоли

IVERMECTIN* – INN (АТС код: P02CF01)

P02CF Други антинемотодни средства

PYRVINIUM* – INN (АТС код: P02CX01)

P02D Антицестодни средства

☞ Антицестодните средства се прилагат за лечение на тениози, предизвикани от плоски червеи – *Taenia saginata* (говежда тения), *Taenia solium* (свинска тения), *Diphyllobotrium latum* (рибна тения), *Hymenolepis nana* (малка тения), *Hymenolepis diminuta* (миша тения) и др.

P02DA Производни на салициловата киселина

NICLOSAMIDE* – INN (АТС код: P02DA01) – таблетки 500 mg (оп. 4 бр.). ▲ Никлозамид потиска окислителното фосфорилиране в митохондриите на цестодите и убива сколексите и сегментите на цестодите, но не и яйцата им.

Показания: Опаразитяване с говежда, рибна, свинска и миша тения.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Вечерта непосредствено преди лечението пациентът пие чай или плодови сокове. През нощта му се прави очистителна клизма. Сутринта се приемам орално на гладно а 2 g никлозамид (= 4 таблетки), разделени на две ЕД през 60 min. Пациентът може да закуси 4 h след последния прием. Салинно очистително не се назначава, тъй като мацерирания тения се изхвърля в следващите няколко дни. При хименолепидоза терапията продължава 7 дни.

Нежелани реакции. Поради слабата си чревна резорбция никлозамид има добра поносимост.

P03 ЕКТОПАРАЗИТОЦИДИ, ВКЛ. СКАБИЦИДИ, ИНСЕКТИЦИДИ И РЕПЕЛЕНТИ

P03A Ектопаразитоциди, вкл. скабициди

P03AC Пиретрини, вкл. синтетични съединения

PERMETHRIN – INN (АТС код: P03AC04)

● **Hygia®** (Медика АД) – шампоан 1% 120 ml в полиетиленова бутилка (оп. 1 бр.). ▼ Перкутанната резорбция на перметрин 10 min след приложението му под форма на 1% дермална емулсия е ниска (под 2%). Много малки количества перметрин се откриват в плазмата. Предполага се, че перметрин навлиза през кожните придатъци и се екскретира върху кожата повърхност, свързан със себума. Той бързо се метаболизира чрез естерна хидролиза от кожните естерази до неактивни метаболити, които бързо се екскретират с урината. ▲ Перметрин навлиза във въшките през кутикулата или чрез дихателната им система. Той лесно и бързо се разпространява по отворената кръвоносна система на въшките и достига нервната система. Мощното инсектицидно действие на препарата се дължи на неспособността на тези инсекти да го метаболизират и екскретират бързо. Перметринът предизвиква метаболитно изчерпване и пълна *парализа на нервната система*. Механизмът на невротоксично му действие е свързан с частично блокиране на натриевите йонни канали в невроналната мембрана в "отворено" състояние и намаляване на стабилния поток на калиеви йони през мембраната. Повтарящата се деполяризация на невроните води до намаляване на невроналната възбудимост, причиняващо сензорна свръхвъзбудимост, некоординираност, прострация, парализа и смърт. При бозайниците, вкл. човека поради бързо метаболизиране и екскреция токсичността на перметрин е ниска.

Показания: Лечение и профилактика на опаразитяване с главова въшка при възрастни и деца над 6 мес. Деца под 6-месечна възраст се лекуват след консултация с лекар.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Перметрин се прилага след измиване на косата с подходящ шампоан и след нейното подсушаване с хавлиена кърпа. Бутилката се разклаща енергично и нужното количество дермална емулсия се нанася върху косата и скалпа до цялостното им намазване. Особено внимание се отделя на участъците около ушите и задната част на врата. С намазана коса се престоява 10 min, след което косата се измива с течаща вода. Косата отново се подсушава с хавлиена кърпа. Една бутилка Permethrin е достатъчна за намазването на нормално гъста коса с дължина до рамената. Ако е необходимо, се използва по-голямо количество от продукта. Максималната доза не е определена, но се смята, че за един курс на лечение са необходими не повече от две бутилки. Обикновено еднократното третиране с препарата е достатъчно за изчистване от главови въшки и в 97–99% от случаите то осигурява защита срещу тях в продължение на 14 дни. Остатъчна активност може да се наблюдава до 6 седмици след лечението. Мъртвите гниди се отстраняват посредством сресване на косата с гъст гребен. При епидемия от главови въшки Permethrin се използва един път седмично (максимално до 8 седмици) профилактично или за предпазване от повторно опаразитяване. Permethrin е предназначен само за външна употреба и трябва да се съхранява на места, недостъпни за деца. Permethrin не дразни очите, но в случай че случайно попадне там е необходимо незабавно да се изплакнат очите обилно с вода. На медицинските сестри, които в практиката си всекидневно работят с този Permethrin, се препоръчва да използват защитни ръкавици, за да се избегне възможно дразнене на ръцете.

Нежелани реакции: Зачервяване на кожата (еритем), обрив и/или раздразване на скалпа (парене или щипане). Permethrin съдържа помощните вещества метил- и пропилахидроксibenзоат, които могат да причинят контактен дерматит. Много рядко са наблюдавани реакции на свръхчувствителност от бърз тип с уртикария и бронхоспазм. **Противопоказания:** Пациенти с доказана свръхчувствителност към перметрин, останалите съставки на продукта (изопропилов алкохол, стералкониум, цетилов алкохол, хидроксиетилцелулоза, животински протеин, метилхидроксibenзоат, фрагранс, пропилахидроксibenзоат, пропиленгликол, лимонена киселина) или към други лекарства от групата на пиретроидите и пиретрините.

P03AX Други ектопаразити, вкл. скабициди

BENZYL BENZOATE – INN (АТС код: P03AX01)

●**Emulsio benzyl benzoate® 25%** (Талодерма ООД) – дермална емулсия 25% 200 ml в полиетиленова бутилка (оп. 1 бр.). ▲ Бензилбензоатът има скабицидно (срещу *Acarus scabiei*) и педикулоцидно (срещу главови и срамни въшки) действие.

Показания: Scabies, въшливост.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Преди лечение на *краса* болният се изкъпва, след което се намазва или напръсква с аерозола по цялото тяло с изключение на лицето (да се пазят очите!). След 30 min процедурата се повтаря. Тази процедура се повтаря още на втория, третия и четвъртия ден, но без изкъпване. На петия ден пациентът се изкъпва, неговото бельо (включително постелното) се изварява, а връхните му дрехи се проветряват на открито в продължение на 6 h, след което се изглаждат с гореща ютия. При *въшливост* окосмената кожа на засегнатите участъци се намазва или напръсква по един път на ден в три последователни дни.

Нежелани реакции: Обратим алергичен дерматит и слабо парене особено при деца. **Противопоказания:** Контактна алергия.

MALATHION (ATC код: P03AX03)

●**Pedilin*** (KRKA) – емулсия и шампоан във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ●Представява фосфорорганично съединение, блокиращо необратимо холинестеразата. При външно приложение действа инсектицидно, респ. педикулоцидно.

Показания: Педикулоза при деца и възрастни.

Приложение: Шампоанът се втрива в овлажнената коса. След 3 min тя се измива внимателно. Процедурата се повтаря няколко пъти и накрая косата се сресва. При необходимост след 1 седмица лечението се повтаря. Препаратът не трябва да попада в очите и върху лигавиците.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към малатион.

VIPRIN® (ATC код: P03AX05) (ВИП Системс) – лосион 2% 100 ml във флакони (оп. 1 бр.). Съдържа Cocos nucifera oil, Sodium lauryl ethersulfate, Sodium chloride и Dimethicone (полидиметилсилоксан). Действа педикулоцидно.

Показания: Опаразитяване с *P. capitis* и *Ph. pubis*.

Приложение: Лосионът се нанася до пълно намокряне на косата или пубиса, като се втрива в корените на космите. След 1 h косата се измива и сресва с гъст гребен. Процедурата се повтаря след 7 до 10 дни.

Противопоказания: Остри възпалителни дерматози, повишена чувствителност към една от съставките на препарата.

P03B Инсектициди и репеленти

AUTAN® FAMILY (SC Johnson) – гел 4 ml в сашета; аерозол, лосион и стик. Лекарствените форми съдържат репелента **икаридин**. Подходящи са за възрастни и деца над 2 г. След намазване на откритите части на тялото гелът и аерозолът *отблъскват комарите* в продължение на 3 до 4 h, а лосионът от 6 до 8 h. Лосионът съдържа и екстракт от столетник, хидратиращ и подхранващ кожата.

ДРУГИ РЕПЕЛЕНТИ: **Advantix®** (срещу бълхи, кърлежи и комари при кучета), **Aroxo!**, **Raid Max®** (срещу пълзящи насекоми).

R: ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА (RESPIRATORY SYSTEM)

R01 НАЗАЛНИ ПРЕПАРАТИ

R01A Деконгестанти и други назални препарати за локално приложение

R01AA Симпатомиметици

NAPHAZOLINE – INN (ATC код: R01AA08)

● **Napha-Nasal Adipharma®** (Адифарм ЕАД) – носни капки 0,1% 10 ml в полетиленов флакон с капкомер (оп. 1 бр.).

Показания: Симптоматично лечение на остър ринит поради простуда или алергии; епистаксис.

Приложение: При деца > 7 г. и възрастни нафазолин се предписва от 1 до 3 к във всяка ноздра 3 пъти на ден през интервал поне 4 h в продължение на 5 до 6 дни.

Нежелани реакции: Парене, дразнене, учестено кихане, главоболие, ритъмни нарушения, АХ, сънливост.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, деца < 7 г., тежки ССЗ, феохромоцитом, бронхиална астма, комедикация с МАОИ, първите 3 гестационни месеца.

OXYMETAZOLINE – INN (ATC код: R01AA05)

● **Afrin®** (Schering-Plough Europe) – назален спрей 0,05% 20 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ● **Afrin ND®** (Schering-Plough Europe) – назален спрей 0,05% 15 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ● **Afrin ND Chamomillae®** (Schering-Plough Europe) – назален спрей 0,05% 15 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ● **Afrin ND Glycerol®** (Schering-Plough Europe) – назален спрей 0,05% 15 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ● **Afrin ND Menthol®** (Schering-Plough Europe) – назален спрей 0,05% 15 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ● **Vicks Sinex Aloe and Eucalyptus®** (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – назален спрей 0,05% в полиетиленови флакони с обем 10 или 15 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Оксиметазолин има пряко алфа-адреномиметично действие. Деконгестивният му ефект се проявява след около 10–15 min и продължава 6 до 8 h.

Показания: За облекчаване симптомите при назална и назофарингеална конгестия, дължащи се на простуда, синусит, сenna хрема и други алергии на ГДП; за адювантна терапия на инфекции на средното ухо; за улесняване на прегледа или преди извършване на операции на носа.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Капките с концентрация 0,05% са предназначени за деца над 6 г. и за възрастни. Опаковките на продуктите са за *индивидуална употреба*. Лечението не трябва да превишава 3 до 5 дни. Във всяка ноздра се накапват от 2 до 3 к два пъти на ден през интервали от 10 до 12 h.

Нежелани реакции: Сухост и парене на носната лигавица, сухост на лигавицата на устната кухина и фаринкса, кихане, повишение на артериалното налягане; при *предозиране* – повишена възбудимост, безсъние, световъртеж, сърцебиене, артериална хипотония (поради централно клонидиноподобно действие); при приложение повече от пет дни – реактивна хиперемия на носната лигавица с увеличаване на нейната секреция. **Противопоказания:** Възпаление на носната лигавица без отделяне на секрет, свръхчувствителност към оксиметазолин или някое от помощните вещества (динатриев едетат, бензалкониев хлорид, пропиленгликол).

TRAMAZOLINE – INN (ATC код: R01AA09)

● **Muconasal Plus®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – назален спрей 0,118% 10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр., с дозираща помпа и апликатор). ▼ *От 50% до 80% от приложената доза Muconasal Plus се резорбират след интраназална апликация. Препаратът се екскретира предимно с урината.* ▲ Активната съставка на Muconasal Plus е *трамазолин* – алфа-адреномиметик, който има вазоконстрикторен ефект, намалява мукозния назален оток и секрет. Деконгестивният ефект се проявява след около 5 min и продължава 8–10 h.

Показания: Симптоматична терапия на назална конгестия свързана с възпаление на ГДП или сenna хрема.

Приложение: Аерозолът се впръсква във всяка ноздра 2 до 4 пъти н ден. Лечението с Muconasal Plus не трябва да продължава повече от 5 дни.

Взаимодействия: При комедикация с МАОИ или ТЦА може да се наблюдава хипертензия.

Локални НЛР: Парене в носа, оток на носната лигавица (реактивна хиперемия), назална секреция. **Системни НЛР:** Главоболие, замайване, нарушения във вкусовите усещания, палпитации, промени в сърдечната честота, хипертензия, гадене. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, сух ринит, тесногледна глаукома, деца < 6 г., АХ.

XYLOMETAZOLINE – INN (ATC код: R01AA07)

● **Grippostad-Rhino®** (Stada Arzneimittel AG) – дозиращ назален спрей 0,1% във флакони по 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Meralys®** (Premier Research GmbH) – дозиращи назални спрейове 0,05% за деца от 2 до 10 г. и 0,1% във флакони по 10 ml (оп. по 1 бр.). ● **Nasan®** (Hexal AG) – носни капки 0,5% 10 ml във флакони (оп. 1 бр.); дозиращ назален спрей 0,1% във флакони по 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Olynth® 0,05%** (McNeil Products Ltd) – назален спрей 0,05% 10 ml в стъклен флакон за деца от 2 до 6 г. (оп. 1 бр., с интегрирана дозираща спрей помпа). ● **Olynth® 0,1%** (McNeil Products Ltd) – назален спрей 0,1% 10

ml в стъклен флакон (оп. 1 бр., с дозираща спрей помпа). ●**Olynth Hydra® 0,1%** (McNeil Products Ltd) – назален спрей 0,1% 10 ml в пластмасов флакон (оп. 1 бр. с 3К дозираща система). ●**Otrivin® 0,05%** (Novartis Consumer Health GmbH) – капки за нос 0,05% 10 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр. с еластомерен гутатор). ●**Otrivin® 0,1%** (Novartis Consumer Health GmbH) – назален спрей 10 ml, съдържащ 0,1% ксилометазолин, като всяка ЕД осигурява 0,14 mg ксилометазолинов хидрохлорид (оп. 1 бр. с дозираща помпа). За възрастни и деца над 12 г. ●**Otrivin Menthol® 0,1%** (Novartis Consumer Health GmbH) – назален спрей 0,1% 10 ml с аромат на фенолните антисептици ментол и евкалиптол (цинеол) в полиетиленов флакон (оп. 1 бр. с дозираща помпа). Всяка ЕД осигурява 0,14 mg ксилометазолинов хидрохлорид. За възрастни и деца над 12 г. ●**Senziola®** (Actavis Group PTC ehf.) – дозиращ назален спрей 0,05% и 0,1% във флакони от 10 ml (оп. по 1 бр.). ●**Xylogel® 0,05%** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – назален гел 0,05% 15 ml в пластмасови флакони с дозатор (оп. 1 бр.). При всяко впръскване се освобождава 50 mcg ксилометазолин. ●**Xylogel® 0,1%** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – дозиращ назален гел 0,1% 15 ml в пластмасови флакони с дозатор (оп. 1 бр.). При всяко впръскване се освобождава 100 mcg ксилометазолин. ●**Xylometazolin Meda®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – носни капки по 0,05% и 0,1% в полиетиленов флакон от 10 ml (оп. по 1 бр. с капкомер). ●**Xylometazolin Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – назален спрей по 0,05% и 0,1% в стъклен флакон от 10 ml (оп. по 1 бр.). ●**Xylometazolin VP®** (ICN Polfa Rzeszow S.A.) – носни капки по 0,05% и 0,1% във флакони от 10 ml (оп. по 1 бр., с капкомер). ●**Xylometazolin WZP®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – носни капки по 0,05% и 0,1% в полиетиленов флакон от 10 ml (оп. по 1 бр. с капкомер). ●**Xylopharm®** (Унифарм АД) – дозиращ назален спрей с концентрация 0,05 и 0,1% във флакони по 10 ml (оп. по 1 бр.). ●**Xylorhin®** (Omega Pharma Ltd) – назален спрей 0,055% 18 ml в стъклен флакон с дозираща помпа и апликатор за нос (оп. 1 бр.). ▲ Ксилометазолин има алфа-адреномиметично съдосвиващо действие. При локално приложение ксилометазолин свива мукозните съдове и намалява хиперемията на носната и фарингеалната лигавица. Спира секрецията при остър ринит за около 4–6 h. Облекчава дишането.

Показания: Остър алергичен или инфекциозен ринит, фарингити и синусити.

Приложение: Ксилометазолинът не трябва да се прилага повече от 5 до 7 дни. (1) *Дозиращ назален спрей 0,1%.* При възрастни и деца над 7 г. във всяка ноздра се правят от 2 до 3 впръсквания през 8 до 10 h. (2) *Дозиращ назален спрей 0,05%.* При деца от 2 до 6 г. във всяка ноздра се прави по 1 впръскване през 8 до 10 h; дозата за деца от 6 до 12 г. е 2 впръсквания 0,05% разтвор 2 до 3 пъти на ден. (3) *Дозиращ назален 0,1% гел.* При деца над 12 г. и възрастни се прави по 1 впръскване във всяка ноздра през 8 до 10 h. (4) *Дозиращ назален 0,05% гел.* При деца от 3 до 12 г. се прави по 1 впръскване във всяка ноздра през 8 до 10 h. (5) *Носни капки 0,1%.* При възрастни се накапват по 1–2 к във всяка ноздра 2–4 пъти в денонощие. (6) *Носни капки 0,05%.* При деца от 2 до 5 г. ЕД е 1 до 2 к през интервал от 8 до 10 h (максимално 3 пъти дневно); при деца от 6 до 11 г. ЕД е 2 до 3 к през интервал от 8 до 10 h (максимално 3 пъти дневно).

Нежелани реакции: Парене и сухост на носната лигавица, главоболие, световъртеж, безсъние, кихане, реактивна хиперсекреция (след приложение над 7–10 дни), повишение на артериалното налягане, сърцебиене, сърдечна аритмия. **Противопоказания:** Хроничен ринит, тясноъгълна глаукома, атрофичен ринит, повишена чувствителност към препарата.

R01AB Симпатомиметици, комбинирани препарати (без ГКС)

PHENYLEPHRINE & DIMETINDENE (ATC код: R01AB06)

●**Vibrocil®** (Novartis Consumer Health GmbH) – носни капки 15 ml във флакони, назален гел 12 g и назален спрей 10 ml (оп. по 1 бр.). Трите лекарствени продукта съдържат 0,25% фенилефрин (алфа-адреномиметик с пряко действие) и 0,025% диметинден (H₁-блокатор).

Показания: Алергичен и вазомоторен ринит, синусит, сенна хрема.

Приложение: (1) *Капките за нос се предписват на деца от 1 до 6 г. по 1 до 2 к във всяка ноздра 3 до 4 пъти на ден; деца над 6 г. и възрастни – по 3–4 к във всяка ноздра 3–4 пъти дневно. Назалният аерозол се прилага при деца над 6 г. и възрастни в доза по 1–2 впръсквания във всяка ноздра 3–4 пъти дневно.* (2) *С назалния гел се намазва носната лигавица 3–4 пъти дневно при деца над 6 г. и възрастни. Гелът е особено подходящ при сухота на носната лигавица или наличие на корички (крусти). Vibrocil не трябва да се използва по продължително от 10 дни.*

Нежелани реакции: Рядко – парене и сухота в носа. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някои от съставките; атрофичен ринит; комедикация с МАОИ, бременност.

RHINOLEX® (ATC код: R01AB05) (Софарма АД) – унгвент 18 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент има Eucalyptol 10 mg, Gomenol 10 mg, Ephedrine 30 mg, Sulfathiazole 50 mg и Natrii hydrogencarbonas 75 mg.

Показания: Ринити и риносинусити.

Приложение: С унгвента се намазват носните ходове 3 до 4 пъти дневно.

Противопоказания: Тежки форми на АХ, ИБС, хипертиреозидизъм, безсъние, повишена чувствителност към сулфонамиди.

XYLOMETAZOLINE & DEXPANTHENOL (ATC код: R01AB06)

●**Irinic Teva® 0.5 mg/50 mg/ml** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за деца от 2 до 6 г. (оп. 1 бр.). Всяко впръскване от разтвора (= 0,1 ml) съдържа 0,05 mg ксилометазолин и 5 mg декспантенол. ●**Irinic Teva® 1 mg/50 mg/ml** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за деца над 6 г. и за възрастни (оп. 1 бр.). Всяко впръскване от разтвора (= 0,1 ml) съдържа 0,1 mg ксилометазолин и 5 mg декспантенол. ●**Nasic®** (Cassella-med GmbH & Co.KG) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за възрастни и деца над 6 г. (оп. 1 бр.). ●**Nasic kids®** (Cassella-med GmbH & Co.KG) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за деца от 2 до 6 г. (оп. 1 бр.). Всяко впръскване от разтвора (= 0,1 ml) съдържа 0,05 mg

ксилометазолин и 5 mg декспантенол. ●**Septanasal for adults®** (KRKA d.d.) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за възрастни и деца над 6 г. (оп. 1 бр.). ●**Septanasal for children®** (KRKA d.d.) – дозиращ назален спрей във флакони по 10 ml за деца от 2 до 6 г. (оп. 1 бр.). Всяко впърскване от разтвора (= 0,1 ml) съдържа 0,05 mg ксилометазолин и 5 mg декспантенол. Лекарствените продукти имат назален деконгестивен ефект, свързан със съдържанието на ксилометазолин, и освен това подпомагат зарастването на муконалните лезии, което се дължи на наличието на декспантенол. Продуктите са показани при остър вазомоторен ринит, поддържаща терапия с цел заздравяване на кожно-лигавични лезии или нарушено дишане през носа след назална операция. Прилагат се в доза по 1 впърскване във всяка ноздра 2 до 3 пъти на ден не по-дълго от 5 до 7 дни.

XYLOMETAZOLINE & IPRATROPIUM (ATC код: R01AB06)

●**Otrivin extra®** (Novartis Consumer Health GmbH) – назален спрей 10 ml, съдържащ 0,05% ксилометазолин и 0,06% импратропиум в многодозов полиетиленов флакон, който осигурява около 70 ЕД (оп. 1 бр. с дозираща помпа).

Показания: За симптоматична терапия на възрастни с назална конгестия и ринорея при простудни заболявания.

Приложение: По 1 впърскване през 6 h 2–3 пъти на ден в продължение на не повече от 6–7 дни.

Противопоказания: Деца, повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта (вкл. към атропиноподобни вещества), след неврохирургични интервенции с нарушаване целостта на dura mater, глаукома, rhinitis sicca.

R01AC Антиалергични препарати (без ГКС)

AZELASTINE – INN (ATC код: R01AC03)

●**Allergodil S®** (Mada Pharma GmbH & Co. KG) – дозиран назален спрей 0,15% във флакони по 10, 17, 20 и 22 ml в (оп. по 1 бр.). Едно впърскване съдържа 0,21 mg/0,14 ml азеластинов хидрохлорид. ▼ Азеластин има $t_{1/2}$ 20 h. ▲ Блокира H_1 -рецепторите.

Показания: Сезонен алергичен ринит и хроничен алергичен ринит при възрастни и деца > 6 г.

Приложение: (1) При възрастни и деца над 12 г. – две впърскване във всяка ноздра един път на ден. При необходимост след консултация с алерголог дота може да се повиши на две впърскване във всяка ноздра два пъти на ден. (2) При деца от 6 до 12 г. – едно впърскване във всяка ноздра два пъти на ден. Преди първата употреба, спреят трябва да бъде подготвен за получаване на равномерна струя чрез натискане и отпускане на помпичката 6 пъти. Същата процедура се извършва, ако спреят не е бил използван повече от 3 дни.

Нежелани реакции: Горчив вкус в устата (в около 6% от случаите), възпаление на назалната мукоза (5%), много рядко – кръвотечения от носа. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на азеластин, дцеа < 6 г.

CROMOGLYCIC ACID – INN (ATC код: R01AC01)

●**Cusicrom®** (Alcon Cusi S.A.) – назален спрей 4% 15 ml във флакони (оп. 1 бр.). ▼ Има СПП 63–76% и $t_{1/2}$ 0,83 h. Не се метаболизира. Излъчва се с урината и жлъчката в продължение на 24 h. ▲ Предотвратява дегранулацията на мастоцитите. Това се дължи вероятно на вътреклетъчно повишаване на cAMP и на пряко мембраностабилизиращо действие.

Показания: Профилактика на различни форми на бронхиална астма, алергичен и вазомоторен ринити и др.

Рискова категория за бременност: B.

Приложение: Назалният аерозол Cusicrom се назначава по 1 впърскване в ноздрите от 3 до 4 пъти на ден. МДД 6 впърсквания. Терапевтичен ефект при алергичен ринит се наблюдава след 2 до 4 седмици.

Нежелани реакции: Локален дразнещ ефект върху фаринкса, пресипналост на гласа. **Противопоказания:** Остри астматични пристъпи или status asthmaticus.

R01AD Глюкокортикоиди

BUDESONIDE – INN (ATC код: R01AD05)

●**Budiar Jet® 200** (Chisi Farmaceutici S.p.A) – разтвор под налягане със стандартен Джет адаптор (обемна камера), осигуряваща 200 инхалации по 200 mcg будезонид (оп. 1 бр.). ●**Budesonide CP®** ("СиПи Медикал" ЕООД) – прахообразен инхалаторен аерозол в дозираща инхалатор, съдържащи 100 или 200 ЕД по 0,1 или 0,2 mg (оп. 1 и 3 бр.). ●**Budesonide Teva®** 0,5 mg/2 ml в ампули (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ●**Budesonide Wyvern®** (Wyvern Medical Ltd) – суспензия за пулверизиране 0,5 mg/2 ml в ампули (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ▲ Нехалогенирано преднизолоново производно със силна антиалергична и противовъзпалителна активност, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания: Алергичен ринит.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: От 50 до 100 mcg per nasi сутрин и вечер. МДД Budesonide per nasi 400 mcg.

Системни НЛР: Дрезгав глас, сухост на гърлото и носа, гъбични инфекции (в устната кухина, фаринкса, ларинкса), кихане. При свръхчувствителност към препарата са наблюдавани бронхоспастични явления, които се отстраняват с β_2 -адреностимуланти. При предозиране се развиват отоци и facies lunata, изискващи лечение с калий-съхраняващи диуретици. **Противопоказания:** Туберкулоза, вирусни и/или гъбични инфекции на дихателните пътища.

FLUTICASONE – INN (ATC код: R01AD12)

●**Avamys®** (Glaxo Group Ltd) – дозиращ назален спрей във флакон, съдържащ 120 ЕД флутиказон фуروات по 27.5 mcg (оп. 1 бр.). ●**Flixonase™** (Glaxo Group Ltd) – водна суспензия от ултрафин флутиказон пропионат 0.05% за локална апликация върху носната лигавица в стъклена бутилка по 100 g, съдържащ около 120 ЕД по 50 mcg (оп. 1 бр. с разпръсвателна помпичка и апликатор за нос). ▲ Флуориран преднизолонов ГКС от III група с мощно противовъзпалително и антиалергично действие, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания: Профилактика и лечение на сезонни *алергични ринити*, вкл. сenna хрема и целогодишен ринит.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: *Avamys* и *Flixonase* се прилага само *per nasi*. При възрастни и деца над 12 г. се назначават по две впръсквания във всяка ноздра веднъж дневно (обикновено сутрин). В някои случаи може да са необходими две впръсквания във всяка ноздра два пъти дневно. МДД е четири впръсквания във всяка ноздра. При деца на възраст от 4 до 11 г. се назначава по едно впръскване във всяка ноздра веднъж дневно (сутрин). В някои случаи може да се наложи едно впръскване във всяка ноздра два пъти дневно. МДД за деца е две впръсквания във всяка ноздра. Редовната употреба е съществена за пълния терапевтичен успех от лечението. Отсъствието на незабавен ефект трябва да се обясни на пациента, тъй като максимално облекчение може да се получи след 3 до 4 дни лечение.

Нежелани реакции: При всички препарати за приложение в носа е възможна появата на сухота и дразнене в носа и гърлото, неприятен вкус и мирис, кръвотечение от носа. При терпия с *Flixonase* много рядко са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, вкл. кожни обриви и оток на лицето или езика, анафилактичен шок, перфорация на носната преграда.

FLUTICASONE & AZELASTINE (ATC код: R01AD58)

●**Azecort®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – дозиращ назален спрей, съдържащ в 1 ЕД 125 mcg азеластин и 50 mcg флутиказон. Отпуска се в тъмни стъклени бутилки по 10 и 25 ml, съдържащи съответно най-малко по 28 или 120 ЕД (оп. по 1 бр. с назален полипропиленов апликатор). ●**Dymista®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – дозиращ назален спрей с помпа и полипропиленов апликатор във флакони по 10 ml, съдържащи поне 28 ЕД или 25 ml, които съдържат поне 120 ЕД (оп. по 10 бр.). В 1 ЕД има: azelastine 137 mcg и fluticasone 50 mcg.

Показания: Облекчаване симптомите на умерен до тежък сезонен и целогодишен *алергичен ринит*, когато монотерапията с H₁-блокатор и ГКС не е ефективна.

Приложение: При *възрастни и деца над 12 г.* се препоръчва редовно по 1 впръскване във всяка ноздра два пъти дневно (респ. сутрин и вечер). Преди първата употреба (а също и в случай, че използването на спрея е било прекъснато за 7 дни) продуктът трябва да бъде подготвен чрез натискане надолу и отпускане на помпичката 6 пъти. Преди всяка употреба флаконът се разклаща внимателно за около 5 s чрез накланяне надолу и нагоре, след което се сваля защитната капачка.

Противопоказания: Свръхчувствителност към помощните вещества (ЕДТА динатрий, глицерол, кармелоза, полисорбат 80, бензалкониев хлорид, фенилетилов алкохол); деца под 12 г. (поради липса на данни).

MOMETASONE – INN (ATC код: R01AD09)

●**Bloctimo®** (Actavis Group PTC ehf.) – дозиращ назален аерозол в полиетиленови бутилки по 10, 16 и 18 g, съдържащи съответно 60, 120 и 140 ЕД (респ. впръсквания) по 50 mcg мометазон (оп. по 1 и 3 бр.). ●**Mometasone furoate Cipla®** (Cipla Ltd UK) – дозиращ назален аерозол във флакони, съдържащи съответно 140 ЕД по 50 mcg мометазон (оп. 1 бр.). ●**Mometasone Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – дозиращ назален аерозол във флакони, съдържащи съответно по 60, 120 или 140 ЕД по 50 mcg мометазон (оп. по 1 бр.). ●**Nasonex®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – дозиращ назален аерозол с вместимост 18 ml, съдържащи 120 ЕД по 50 mcg мометазон фуروات монохидрат (оп. 1 бр.). ●**Nasostad®** (Stada Arzneimittel AG; "ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – дозиращ назален спрей в полиетиленови бутилки по 10, 17 и 18 g, съдържащи съответно 60, 120 и 140 ЕД (респ. впръсквания) по 50 mcg мометазон (оп. по 1 и 3 бр.). Продуктите са показани за симптоматично лечение на сезонен и целогодишен *алергичен ринит*. При *деца над 12 г. и възрастни* препоръчваната начална ДД е 200 mcg (респ. 2 впръсквания във всяка ноздра 1 път на ден). След овладяване на симптомите се минава на ПД – 1 впръскване на ден във всяка ноздра. При *деца от 6 до 11 г.* лечението започва с 1 впръскване в ноздрите 1 път на ден.

TRIAMCINOLONE – INN (ATC код: R01AD11)

●**Nasacort®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – дозиращ назален спрей-суспензия в полиетиленови бутилки с обем 20 ml, осигуряващи 30 или 120 ЕД по 55 mcg триамцинолон ацетонид под форма на суспензия (оп. по 1 бр.). ●**Nasacort AQ®** (May&Baker Ltd) – дозиращ назален аерозол във флакони от полиетилен с вместимост 20 ml, съдържащи 120 ЕД по 55 mcg триамцинолон ацетонид под форма на суспензия (оп. по 1 бр.). Продуктът е показан при сезонен и целогодишен *алергичен ринит*. При *деца над 12 г. и възрастни* препоръчваната начална ДД е 220 mcg (респ. 2 впръсквания във всяка ноздра 1 път на ден). ПД е 1 впръскване във всяка ноздра 1 път дневно. При *деца от 6 до 11 г.* лечението започва с 1 впръскване в ноздрите 1 път на ден. Не се препоръчва по-дълго прилагане на препарата от 3 мес.

R01AX Други назални препарати

FITONASAL 2ACT® (Aboca S.p.A.) – *дозиращ назален спрей 30 ml* (оп. 1 бр. с пулверизатор). МИ, съдържащи лиофилизиран сух екстракт от клей на корени на лечебна ружа, лиофилизиран екстракт от смола на смирна, дехидриран гел от столетник (*Aloe vera*), етерични масла от евкалипт и лавандула. БАВ в това МИ са смоли, полизахариди, танини, биофлавоноиди и етерични масла. *Fitonasal 2act* е активен натурален комплекс, *образуващ мукозoadхезивен филм* с

бариерен ефект, който предпазва назалната лигавица от вируси, бактерии, дим, смог, полени и други вредни агенти. Освен това *притежава противовъзпалително и антисептично действие*. Показан е при *остри алергични и /или инфекциозни ринити*. Облекчава запушения нос и дишането. Прилага се *per nasi* няколко пъти на ден (при необходимост – многократно).

HUMEX® (Urgo) – *дозиращ назален спрей* 150 ml във флакони (оп. 1 бр.). Нитех съдържа изотоничен разтвор на натриев хлорид, обогатен с морска вода и микроелементи. Използва се за *ежедневно промиване на носните кухини* с цел предотвратяване на инфекции на носа или като *адювантна терапия при ринит и ринофарингит*. Подходящ е за *възрастни и деца над 2 мес.* Прилага се *per nasi* в доза по 1 впръскване във всяка ноздра 2 до 3 пъти на ден.

HYPOMER® (Ocean Helthcare) – *дозиращ назален аерозол* във флакони по 100 ml. Съдържа 500 ЕД *пречистена морска вода*, без консерванти. Подходящ е за *ежедневна носна хигиена на деца и възрастни*. Назначава се по 2 до 3 впръсквания във всяка ноздра 2–3 пъти на ден.

MUPIROCIN (вж. гл. D06AX)

NISITA® (Engelhard Arzneimittel) – *назален унгвент* в туби по 20 g (оп. 1 бр.). В 100 g унгвент има Sodium chloride 2,8 g и Sodium bicarbonate 7,2 g. Показан е за *подпомагане на лечението при хрема*, за *почистване и овлажняване лигавицата на носа при сух въздух*, за *омекотяване на назалните корусти*. Стълбче с дължина около 1 cm от унгвента се *въвежда във всяка ноздра няколко пъти дневно преди лягане*, като се *масажират леко от двете страни на носа*.

PINOSOL® (АТС код: R01AX30) (Zentiva a.s.) – *капки за нос* 10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ▲ Pinosol е назален фитопрепарат, съдържащ тимол, ментол, евкалиптол (цинеол), етерични масла, токоферол и др. Има *антимикробно, антисептично и хиперемизиращо действие*. Стимулира епителизацията и грануляцията. На наличието на токоферол се дължи *регенеративния ефект на продукта*.

Показания: Ринит и назофарингит, състояния след операция на носната кухина или след назална тампонада.

Приложение: На *възрастни* се *накапват 2–3 k във всяка ноздра отначало през интервали от 1 h*, последвани от *по-дълги интервали в продължение на 5 до 7 дни*. При *деца над 6 г.* се *накапват по 1 до 2 k във всяка ноздра 3 до 4 пъти на ден в продължение на 3 до 7 дни*.

Нежелани реакции: Рядко – *парене, сърбеж, зачервяване, оток на носната лигавица*. **Противопоказания:** *Свръхчувствителност към съставки на Pinosol, алергичен ринит, деца < 2 г. Pinosol не трябва да влиза в контакт с очната лигавица.*

STÉRIMAR® (Laboratoires Fumouze) – *дозиращ назален спрей* 50 ml във флакони, съдържащ 150 ЕД (оп. 1 бр.). В сравнение с физиологичния разтвор Stérimar съдържа 97 минерални соли и олигоелементи. Той е *получен от морска вода (31,82 ml/100 ml)*, взета от дълбочина на разстояние 20 km от морския бряг в екологично чисти райони. След проверка за чистота, морската вода се *стерилизира и преработва до изотонична*. Stérimar е показан за *възстановяване на естествената влажност на носа при сух въздух*, а също за *ежедневна хигиена на носа и неговото почистване от секрети*. Подходящ е за *кърмачета, деца и възрастни*. Прилага се в доза от 2 до 6 впръсквания на ден във всяка ноздра. Може да се използва *продължително време*.

TONIMER (Istituto Ganassini S.p.A)

● **Tonimer® Normal Spray** – *стерилен изотоничен разтвор на морска вода* 125 ml във флакон за деца и *възрастни* (оп. 1 бр.). ● **Tonimer® Strong Spray** – *стерилен изотоничен разтвор на морска вода* 200 ml за *възрастни* във флакон (оп. 1 бр.). ● **Tonimer® baby** – *стерилен изотоничен разтвор на морска вода* 100 ml за *бебета и малки деца* във флакони (оп. 1 бр.). ● **Tonimer® 18 single-dose** – *стерилен изотоничен разтвор на морска вода* 5 ml във флакони за *бебета и малки деца* (оп. 18 бр.). Използва се за *почистване на носните кухини*.

R01B Назални деконгестанти за системно приложение

R01BA Симпатомиметици, вкл. комбинирани препарати

PARACETAMOL & PHENYLPROPANOLAMINE (АТС код: R01BA51)

● **Sinutab®** (Goedecke AG) (*не е в наличност*) – *филм-таблетки* (оп. 15 бр.), съдържащи парацетамол 500 mg и фенилпропаноламин 12,5 mg. ▲ Sinutab има *аналгетичен и антипиретичен ефект* (свързан с наличието на парацетамол), а също *деконгестивен ефект* върху носната лигавица (дължащ се на наличието на фенилпропаноламин – ефедриноподобен адреномиметик).

Показания: Главоболие, синусна болка, назална и синусна конгестия; фебрилитет при синусит, простуда, грип.

Приложение: На *възрастни и деца над 12 г.* Sinutab се *назначава в доза 2 таблетки 3 пъти дневно*. При *деца от 6 до 12 г.* се *предписва по 1 таблетка 3 пъти дневно*. Препаратът не трябва да се приема *едновременно с лекарства, съдържащи парацетамол, барбитурати или MAOI*.

Нежелани реакции: Промени в сърдечната честота, стомашни разстройства, затруднено уриниране, кожни обриви; рядко – *халюцинации, нарушения на съня, главоболие*. **Противопоказания:** *Свръхчувствителност към Sinutab или*

неговите съставки, бременност, кърмене, чернодробни или бъбречни заболявания, АХ, заболявания на щитовидната жлеза или простатата, глаукома, ЗД.

R02 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГЪРЛО

R02A Лекарства за локално лечение на гърло

R02AA Антисептици, вкл. комбинации

ANZIBEL (АТС код: R02AA00)

● **Anzibel classic**[®] (Нобел Фарма ООД) – таблетки за смучене (оп. по 10, 20 и 30 бр.), съдържащи бензокаин – 5 mg, хлорхексидин – 4 mg и еноксолон – 3 mg. ● **Anzibel honey and lemon**[®] (Нобел Фарма ООД) – таблетки за смучене (оп. по 10, 20 и 30 бр.), съдържащи бензокаин – 5 mg, хлорхексидин – 4 mg и еноксолон – 3 mg. ● **Anzibel Menthol**[®] (Нобел Фарма ООД) – таблетки за смучене (оп. по 10, 20 и 30 бр.), съдържащи бензокаин – 5 mg, хлорхексидин – 4 mg и еноксолон – 3 mg. За локално и временно облекчаване при умерено проявени инфекции и възпаления в устната кухина. На възрастни и деца над 12 г. се предписва по 1 таблетка през 3 h. МДД 8 таблетки.

CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE (АТС код: R02AA05)

● **Faringobloc**[®] (Адифарм ЕАД) – таблетки за смучене, съдържащи 5 mg хлорхексидин и 1,5 mg бензокаин (оп. по 9, 10, 18, 20 и 27 бр.). ● **Hexisept**[®] (Софарма АД) – таблетки за смучене 5 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **PerioChip**[®] – оранжево-кафяв биоразтворим правоъгълен чип за поставяне в пародонталните джобове. Съдържа 2,5 mg *Chlorhexidine digluconate*. Препоръчва се като допълнение към комплексното лечение на пациенти с пародонтит, за намаляване дълбочината на джобовете (при дълбочина над 5 mm). ● **Septadin**[®] („Актавис“ ЕАД) – разтвор 0,1% 115 ml в тъмни стъкла (оп. 1 бр.). ● **Septofort**[®] (Walmark) – таблетки за смучене 2 mg (оп. по 12 или 24 бр.). ▼ Перкутанната и СЧ резорбция на хлорхексидин диглюконат е слаба. ▲ Хлорхексидин е бигванидинов антисептик с повърхностна активност. Повлиява широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии (микобактерии), някои вируси и гъбички.

Показания: Инфекции в устната кухина – афти, микози, протезен стоматит, гингивит, глосит, тонзилит, фарингит, ларингит, след тонзилектомия или зъбна екстракция.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На възрастни се предписва в доза 1 таблетка за смучене през 1 до 2 h (МДД 8 таблетки); на деца от 4 до 12 г. – по 1 таблетка 3 до 4 пъти дневно. Храна или течности не трябва да се приемат в продължение на 30 до 60 min след прилагане на таблетката.

Нежелани реакции: Кафяво оцветяване на зъбите и езика, зачервяване, временна промяна на вкусовите усещания, чувство за парене на езика, алергични реакции, СЧ дискомфорт. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хлорхексидин, деца под 4, лактация, първия гестационен триместър, вродена непоносимост към фруктоза.

CHLORHEXIDINE & LIDOCAINE (АТС код: R02AA05)

● **Neo Tyrcine Limon**[®] (Elantis Pharma S.R.L.) – таблетки за смучене с лимонов вкус 5 mg/1 mg (оп. по 12, 24, 36 и 48 бр.). Всяка таблетка съдържа 5 mg хлорхексидин (ПАВ) и 1 mg лидокаин (местен анестетик). ● **Neo Tyrcine Menthol**[®] (Elantis Pharma S.R.L.) – таблетки за смучене с ментов вкус 5 mg/1 mg (оп. по 12, 24, 36 и 48 бр.), съдържащи 5 mg хлорхексидин и 1 mg лидокаин; оромукотален спрей 2 mg/ml хлорхексидин + 0,5 mg/ml лидокаин в бутилка с вместимост 30 ml (оп. 1 бр.).

Показания: Симптоматично при гингивит, стоматит, афти, фарингит.

Приложение: (1) По 1 таблетка за смучене през 1,5–3 h. *Възрастни* – от 6 до 10 таблетки на ден; *деца над 6 г.* – от 3 до 5 таблетки дневно. (2) Оромукотален спрей. *Възрастни и деца над 12 г.* – от 3 до 5 впръсквания през 1,5–3 h, 6 до 10 пъти на ден; *деца над 6 г.* – от 2 до 3 оромукотални впръсквания 3 до 5 пъти на ден.

Нежелани реакции: Дерматит, обрив, парене по езика, преходно оцветяване на зъбите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хлорхексидин или лидокаин, деца под 6 г.

COLDREX LARYPLUS (АТС код: R02AA00)

● **Coldrex laryplus blackberry**[®] (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – таблетки за смучене (пастили) с *вкус на къпина* (оп. по 10, 12 и 20 бр.). ● **Coldrex laryplus honey & lemon**[®] (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) – таблетки за смучене (пастили) с *вкус на мед и лимон* (оп. по 10, 12 и 20 бр.). Всеки пастил съдържа следните *антисептици*: Hexylresorcinol – 2,5 mg и Benzalkonium chloride – 1,2 mg. Пастилите се използват за симптоматично облекчаване при инфекции на гърлото и фаринкса. (1) На деца ≥ 12 г. и *възрастни* се препоръчват по 1 пастил/3 h, а МДД е 4 пастила. (2) На деца от 7 до 12 г. се препоръчват по 1 пастил/3 h (МДД – 4 пастила). Препаратът не трябва да се приема по-дълго от 5 дни без лекарска консултация.

DEQUALINE & ASCORBIC ACID (АТС код: R02AA02)

● **Efisol**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки за смучене (оп. 20 бр.), съдържащи *деквалин* 0,25 mg (притежаващ антибактериален и антимикотичен ефект) и *витамин С* 30 mg. Използва се като *помощно средство* при катарални, улцерозни и фибринозни стоматити; кандидоза (soor), гингивити, глосити, тонзилити, фарингити, ларингити. Предписва се по 1 таблетка за бавно разпадане в устната кухина през 2–3 h. МДД 10 таблетки. Таблетките Efisol не трябва да се

дъвчат. Половин час след тяхното прилагане пациентът не трябва да приема храна или течности. Лечението продължава 24–48 h след отзвучаване на клиничната симптоматика. *Общата продължителност на лечението обаче не трябва да превишава 7 дни поради риск от нарушаване развитието на нормалната бактериална флора в устната кухина и гърлото.* Продуктът има добра поносимост. Много рядко може да се наблюдават гадене, алергични реакции, ксеростомия, локално дразнене.

DICHLORBENZYL ALCOHOL – INN (ATC код: R02AA03)

●**Strepsils for children**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – таблетки за смучене, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg и амилметакрезол 0.6 mg (оп. по 12, 24 и 36 бр.). ●**Strepsils Classic**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – червени овални пастили с оригинален аромат, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg и амилметакрезол 0.6 mg (оп. 24 бр.). ●**Strepsils Cool**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – пастили с ментов аромат, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg и амилметакрезол 0.6 mg (оп. по 6, 8, 10, 12, 14, 20, 18 и 32 бр.). ●**Strepsils Honey and Lemon**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – жълти овални пастили с аромат на мед и лимон (оп. по 24 и 36 бр.). ●**Strepsils Intensive**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – пастили (таблетки за смучене, съдържащи 8,75 mg флурбипрофен, представляващ НСПВЛ (оп. по 2, 8, 10, 12 и 16 бр.). ●**Strepsils Menthol and Eucalyptus**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – светлосини овални пастили с аромат на ментол и евкалиптол, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg, амилметакрезол 0.6 mg и левоментол 8 mg (оп. 24 бр.). ●**Strepsils plus**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – пастили, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg, амилметакрезол 0.6 mg и лидокаин 10 mg (оп. по 16 и 24 бр.). ●**Strepsils orange with Vitamin C**[®] (Rekitt Benckieser Healthcare International Ltd) – овални пастили, съдържащи дихлорбензилалкохол 1.2 mg, амилметакрезол 0.6 mg и аскорбинова киселина 100 mg (оп. по 10, 16, 24 и 36 бр.). Помощно средство, показано при *стоматити, фарингити, ларингити*. На възрастни и по-големи деца той се назначава по 1 таблетка за смучене през интервали от 3–4 h.

DR. THEISS ANGI SEPT[®] (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – пастили за смучене 2,5 g (оп. 12 бр.). Активните съставки в 1 пастил са: 2,4-дихлорбензилалкохол – 1,2 mg, ментол – 5,4 mg, анетол – 2,4 mg и етерен екстракт от листата на мента – 0,6 mg. Препаратът се прилага като помощно средство за профилактика и лечение на възпалителни заболявания и инфекции на гърлото и ларинкса. На *възрастни и деца над 6 г.* се назначава по 1 пастил през 2 или 3 h. МДД – 6 пастили.

DR. THEISS SALVIA[®] (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – таблетки за смучене (оп. 12 бр.), съдържащи 50 mg концентриран екстракт от *Salvia officinalis*, 6 mg *Oleum Salviae* и 20 mg витамин С. Показан за обеззаравяване на лигавицата на устната кухина; помощно средство при грипни инфекции; бронхит и други простудни заболявания. На възрастни се прилагат за смучене по 3–4 таблетки дневно, а при деца над 3 г. – по 1–2 таблетки дневно.

ELUDRIL[®] (вж. гл. A01AB)

HERBITUSSIN Бронхи и Гърло[®] (US Pharmacia) – пастили а смучене (12 бр.). ХД. Всеки пастил съдържа: по 30 mg екстракти от сладък корен, листа от теснолист жиловлек, листа от къпина, листа от мента, цвят от лайка, листа от евкалипт, плод от копър, цвят черен бъз от, исландски лишей, листа от метличина, цвят от липа, стрък от медуница, цвят от слез, цвят от невен, листа от градински чай, цвят от бял равнец, цвят от иглика, плод от анасон, стрък от мащерка и цвят от лопен; витамин С – 180 mg; етерични мала от мента – 7.2 mg, анасон – 2.4 mg и екалипт – 2.4 mg; пчелен мед – 135.6 mg. Повлиява благоприятно нормалната функция на фарингеалната лигавица. Въздейства положително при *състояния на гърлото, предизвикани от престои в непроветрени или запрашени помещения* (със или без климатик), температурни промени, тютюнопушене, пренатоварване на гласа. От възрастни се приема по 1 пастил 3 пъти на ден. Пастилът се оставя в устата до пълното му разтопяване.

HEXETIDINE – INN ATC кодове: A01AB12 и R02AA12)

●**Hexoral**[®] (McNeil Products Ltd) – разтвор за гаргара 200 mg/200 ml mg в стъкена бутилка (с мерителна чашка 15 ml) и оромукосален спрей 80 mg/40 ml във флакони с апликатор (оп. по 1 бр.). ▲ *Хексетидин е ПАВ с антибактериално и антикандидозно действие. Помощно средство при гингивит, глосити, стоматит (вкл. афтозен), ангини, вкл. ангина на Плаут–Винсент (язвено-мембранозна едностранна ангина), пародонтоза, състояние след тонзилектомия, екстракция на зъби.* *Hexoral* се прилага *локално*, като устната кухина се напръсква два пъти на ден. Аерозолът не се инхалира.

HEXORALETTEN N[®] (ATC код: R02AA00) (Parke-Davis Goedecke) – пастили (оп. 20 бр.), съдържащи по 4 mg *хексетидин* (ПАВ) и 1,5 mg бензокаин (местен анестетик). Облекчава болки и възпаление на устната лигавица и венците. На *възрастни* се назначава по 1 таблетка 4–5 пъти дневно, а при необходимост може да се смуче по 1 таблетка/2 h. Може да предизвика обратима промяна във вкусовите усещания, оцветяване на зъбите и езика.

NEO-ANGIN (ATC код: R02AA20)

●**Neo-Angin**[®] (Divapharma GmbH) – таблетки за смучене (оп. 24 бр.). Всяка таблетка съдържа: 2,4-дихлорбензил алкохол – 1.2 mg, амилметакрезол – 0.6 mg и левоментол – 5.9 mg. ●**Neo-Angin Cherry**[®] (Divapharma GmbH) – таблетки за смучене с вкус на череши (оп. 24 бр.). Всяка таблетка съдържа: 2,4-дихлорбензил алкохол – 1.2 mg, амилметакрезол – 0.6 mg и левоментол – 5.9 mg. ●**Neo-Angin Sage**[®] (Divapharma GmbH) – таблетки за смучене с вкус на градински чай (оп. 24 бр.). Всяка таблетка съдържа: 2,4-дихлорбензил алкохол – 1.2 mg, амилметакрезол – 0.6 mg и левоментол – 5.9 mg. ●**Neo-Angin sugar free**[®] (Divapharma GmbH) – таблетки за смучене с вкус на градински чай (оп. по 16 и 24 бр.). Всяка

таблетка съдържа: 2,4-дихлорбензил алкохол – 1.2 mg, амилметакрезол – 0.6 mg и левоментол – 5.72 mg. ▲ Neo-angin има локално бактерицидно действие.

Показания: Ангина, тонзилит, стоматит, ринит, фарингит, афти, ларингит, грип. При възрастни и деца над 6 г. Neo-angin се предписва по 1 таблетка за бавно разпадане в устата през всеки 2 или 3 h.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Малки деца, алергии спрямо анасоново масло и анетол.

OROFAR® (АТС код: R02AA00) (Novartis Consumer Health GmbH) – оромукозален спрей 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съдържа 0,2% *Benzoxonium chloridum* (ПАВ) и 0,15% Lidocaine (локален анестетик от групата на амидите); таблетки за смучене, съдържащи по 1 mg бензоксониев и лидокаинов хлорид (оп. 24 бр.).

Показания: Симптоматично средство при фарингити, ларингити, тозилити, стоматити, афтозни язви, гингивити.

Приложение: (1) ЕД за деца от 4 до 11 г. е от 2 до 3 впръсквания, а за възрастни деца над 12 г. – 3 до 4 впръсквания в устата или в задната част на устната кухина върху засегнатата област. ЕД може да се повтори 3 до 6 пъти на ден през интервали най-малко 2 до 3 h. При малки деца е нужен родителски надзор. (2) По 1 таблетка през 2 или 3 h. Таблетките трябва да се стопят в устата. За възрастни МДД е 10 таблетки, а за деца над 4 г. – 6 таблетки.

Нежелани реакции – краткотрайно раздразнение в мястото на апликация; изключително рядко – кожен обрив, със или без оток на лицето и гърлото. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бензоксоний, лидокаин или някое от помощните вещества (ментолови ароматизатори, етанол), деца под 4 г.

SEPTOL® (АТС код: R02AA00) („Феникс Медика – А. Попова“ ЕООД) – таблетки за смучене (оп. 24 бр.). Всяка таблетка съдържа 5 mg *хлорхексидин* (ПАВ) и 5 mg бензокаин (локален анестетик от групата на естерите). За временно облекчение на фарингит, ларингит, афтозен стоматит. При възрастни и деца над 6 г. се приема 1 таблетка през 2–3 h. Таблетките се оставят да се разтопят в устната кухина. МДД 8 таблетки. При повишена чувствителност към някоя от съставките продуктът не трябва да се използва.

SEPTOLETE® (АТС код: R02AA06) (KRKA, d.d. Novo Mesto)

● **Septolette Apple®** – таблетки за смучене с аромат на ябълка, съдържащи 1,2 mg цетилпиридин (оп. по 9 и 18 бр.).
● **Septolette Cherry®** – таблетки за смучене с аромат на череша, съдържащи 1,2 mg цетилпиридин (оп. по 9 и 18 бр.).
● **Septolette D®** – таблетки за смучене без захар (оп. 30 бр.). ● **Septolette Lemon®** – таблетки за смучене с аромат на лимон, съдържащи 1,2 mg цетилпиридин (оп. по 9 и 18 бр.). ● **Septolette plus®** – оромукозален спрей 30 ml, съдържащ в 1 ml: цетилпиридин – 2 mg и бензокаин – 10 mg в пластмасов контейнер с дозираща помпа (оп. 1 бр.); таблетки за смучене, съдържащи 1 mg цетилпиридин и 10 mg бензокаин (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Septolette plus with honey and lime flavour Lemon®** – таблетки за смучене с мед и аромат на лимон, съдържащи 1 mg цетилпиридин и 5 mg бензокаин (оп. по 9 и 18 бр.). ● **Septolette plus strawberry®** – таблетки за смучене с аромат на ягода, съдържащи 1 mg цетилпиридин и 5 mg бензокаин (оп. по 9 и 18 бр.). ● **Septolette total®** – таблетки за смучене, съдържащи 3 mg бензидамин и цетилпиридин 1 mg (оп. по 8, 16, 24 и 32 бр.); дозиращ оромукозален спрей 30 ml във флакони (оп. 1 бр.), съдържащ 250 ЕД от 0,1 ml. При всяко впръскване от 0,1 ml се освобождават: бензидамин – 0,15 mg и цетилпиридин – 0,5 mg. ▲ *Цетилпиридин е антисептик от групата на ПАВ с бактерицидно, вирицидно и фунгицидно действие. Бензокаин (респ. цетилпиридин) е локален анестетик.*

Показания: За обеззаразяване и облекчаване на болките при по-леки инфекции на устната кухина и фаринкса; при възпалителни процеси на венците и устната лигавица. Препаратът *Septolette D* не съдържа захар и е предназначен за пациенти със ЗД.

Приложение: Препоръчаната дозировка за възрастни и деца над 12 г. е по 1 таблетка за смучене на всеки 2 до 3 h (МДД 8 таблетки). За деца от 6 до 12 г. МДД е 4 (по 1 таблетка през 4 до 6 h). Таблетките за смучене не трябва да се прилагат с мляко, защото то намалява антимикробния ефект на цетилпиридин. Таблетките за смучене съдържат глицерол, който в по-високи дози може да причини главоболие и диария. На възрастни и деца над 12 г. спрещат *Septolette total* се прилага по 1 до 2 ЕД от 3 до 5 пъти на ден през интервал от 2 h. На деца от 6 до 12 г. той се прилага по 1 ЕД от 3 до 5 пъти на ден през интервал от 2 h. Продуктът може да се използва не повече от 7 дни.

Нежелани реакции: При предозиране – СЧ разстройства; понякога – алергични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките, деца под 6 г.

TRACHISAN® (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки за смучене (оп. 20 бр.), съдържащи тиротрицин 0,5 mg, *хлорхексидин* 1 mg, лидокаин 1 mg и сорбитол 690 mg. ▲ *Хлорхексидин и тиротрицин действат бактерицидно върху много патогени в устната кухина. Лидокаинът е местен анестетик от групата на амидите с добра поносимост.*

Показания: Гингивити, стоматити, фарингити и ларингити, ангини, затруднено и болезнено гълтане. Използва се също след екстракция на зъби и тонзилектомия.

Приложение: Таблетките се назначават в доза по една през 2 h. Те се задържат в устата до пълно разтваряне. МДД за възрастни е до 8 таблетки, а за деца над 6 г. – 6 таблетки. Курсът на лечение с препарата е не повече от 10 дни седмици.

Нежелани реакции: Повишена чувствителност към някоя от съставките на препарата; краткотрайни промени във вкуса; жълто-кафяво оцветяване на зъбите и езика. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, десквамации на устната лигавица, пресни рани в устната кухина и гърлото.

R02AB Антибиотици

FUSAFUNGINE – INN (ATC код: R02AB03)

● **Bioparox®** (Les Lab. Servier) – течен дозиращ аерозол за устната лигавица и носа в алуминиеви флакони под налягане с вместимост 10 ml (оп. 1 бр. с адаптори за уста и нос). Флаконът съдържа 400 ЕД/125 mcg/0.25 ml. ▲ Фузафунгин е антибиотик, изолиран от *Fusarium lateritium* с *бактериостатична и противовъзпалителна активност*. Ефективен е по отношение на стрептококи от група А, пневмококи, стафилококи. Повлиява също някои щамове диплококи, анаероби, микоплазми и кандиди. Намалява отока и другите прояви на ексудативно възпаление на лигавицата на дихателните пътища.

Показания: Ринити, синусити, ринофарингити, тонзилити, състояния след тонзилектомия, ларингити, трахеити, бронхити.

Приложение: По 4 *вдишвания* през устата и през всяка ноздра 4 пъти на ден. Лечението продължава до 10 дни.

Нежелани реакции: Дразнене на устата и фаринкса, кихане. **Противопоказания:** Деца <3 г. (поради риск от ларингоспазъм), свръхчувствителност към продукта.

R02AX Други лекарства и средства за локално лечение на гърло

FLURBIPROFEN – INN (ATC код: R02AX01)

● **Flurbiprofen Portocal Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки за смучене с портокалов вкус 8,75 mg (оп. по 8, 10, 16 и 24 бр.). ● **Strepsils Intensive Spray®** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – оромукозален спрей във флакони с обем 15 ml (оп. 1 бр.). Показан за кратотрайно симптоматично оромукозално лечение на фарингит при възрастни. Прилагат се по 3 последователни впръсквания (= 1 ЕД) в задната част на гърлото през 3 до 6 h не повече от три дни. МДД са 15 впръсквания (респ. 5 x 3 впръсквания). При едно впръскване се освобождава 8.75 mg флурбипрофен (НСПВЛ). Продуктът не трябва да се инхалира. Противопоказан е при свръхчувствителност към НСПВЛ от групата на пропионовите деривати, бронхиална астма, бронхоспазъм, ринит, ангиоедем, уртикария, пептична язва, колит, последния гестационен триместър, лица < 18 г.

GRINTUSS ADULTS® (Aboca S.p.A.) – сироп 210 g в бутилка (оп. 1 бр.). GrinTuss е *медицинско изделие (МИ)*, което в 20 ml съдържа: екстракт от теснолистен живовлек – 140 mg, екстракт от гринделия – 120 mg, акациев мед – 21.45 mg и есенциални масла (извлечени от евкалипт, анасон и лимон) – 101 mg (оп. 1 бр.). Съдържа биофлавоноиди и етерични масла с *противовъзпалителна и бронхоантисептична активност*. Създава защитен слой, който омекчава и втечнява бронхиалния секрет, улеснявайки отхрачването. Показан е като *помощно симптоматично средство, успокояващо кашлицата при КГДП*. На възрастни се препоръчва в ДД 2 x 1 супена лъжица.

GRINTUSS PEDIATRIC® (Aboca S.p.A.) – сироп 210 g в бутилка (оп. 1 бр.). GrinTuss е *МИ*, което в 5 ml съдържа: екстракт от теснолистен живовлек – 14 mg, екстракт от гринделия – 12 mg, акациев мед – 1.68 mg и есенциални масла (извлечени от лимон, сладък портокал и мирта) – 4.7 mg (оп. 1 бр.). Съдържа биофлавоноиди и етерични масла с *противовъзпалителна и бронхоантисептична активност*. Показан е като *помощно симптоматично средство, успокояващо кашлицата при КГДП*. На деца от 1 до 6 г. се препоръчва в ДД 2 x 1 чаена лъжичка, а на деца над 6 г. – 4 x 1 чаена лъжичка.

SALVIGOL® (Aboca S.p.A.) – *дисперсibilни таблетки за възрастни* (оп. 30 бр.); *орофарингомуккозален спрей* 30 ml във флакон (оп. 1 бр.). МИ, съдържащо екстракт от листа на градински чай, дихидриран гел от листа на столетник, екстракт от смирна, тръстикова захар, инулин от цикория, мед, есенциални етерични масла от мента и канела. Съдържащи се в *Salvigol* полизахариди и етерични масла имат *противовъзпалителен, бронхоантисептичен и охлаждащ ефект*. Продуктът създава защитен (бариерен) пласт върху фарингеалната мукоза. Той предотвратява контакта на външни патогенни агенти с орофарингеалната мукоза. Използва се като *коадювантно средство при фарингит и тонзилит*. *Salvigol* се препоръчва също на хора, изложени на действието на неблагоприятни външни фактори – дим, ниски температури, смог, прах. На възрастни се прилага в доза 1 таблетка от 2 до 4 пъти на ден. Оптимален ефект се получава, когато таблетката се остави да се разтвори бавно в устата. Вместо таблетките може да се използва орофарингомуккозалния спрей в ДД 4 x 1 впръскване.

SALVIGOL PEDIATRIC® (Aboca S.p.A.) – *дисперсibilни таблетки за деца* (оп. 30 бр.). МИ, съдържащо сироп от корени на цикория, лиофилизиран мед, лиофилизиран лимонов сок, лиофилизиран етерен екстракт от листа на градински чай, гел от листа на столетник, лиофилизиран екстракт от смирна и тръстикова захар. Продуктът притежава *противовъзпалителна активност*. Облекчава симптоматично *фарингити и тонзилити*. Използва се като адювант заедно с АБС. ДД за деца на 3 г. е 2 x 1 таблетка, от 4 до 6 г. – 4 x 1 таблетка и над 6 г. – 6 x 1 таблетка. Оптимален ефект се получава, когато таблетката се остави да се разтвори бавно в устата.

R03 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОБСТРУКТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ДИХАТЕЛНИТЕ ПЪТИЩА

R03A Адrenoиметици за инхалационно приложение

☞ Стимулирането на β_2 -рецепторите в гладките мускули на бронхите, матката и съдовете на скелетната мускулатура посредством G-стимулиращия протеин активира аденилатциклазата и увеличава вътреклетъчното съдържание на цАМФ. Натрупаният цАМФ (медиатор от II ред) активира протеинкиназа А, която инактивира *миозин-лековерижната киназа* (MLCK), участваща в гладкомускулните съкращения. Последва бронходилатация (антиастматичен ефект), токолиза (отстраняване на контракциите на бременната матка) и разширяване на съдовете (вазодилатация) на скелетните мускули.

R03AC Селективни бета-2-адреномиметици

☞ Селективните β_2 -адреномиметици, приложени *per inhalationem* под форма на дозирани аерозоли, са лекарства на избор за предизвикване на бронходилатация. Необходимо е обаче пациентът да бъде обучен в правилното прилагане на бронходилататорните аерозоли (спрейове). β_2 -адреномиметиците може да предизвикат намаляване на чувствителността и броя на β_2 -рецепторите (*down regulation* – регулация надолу). Включването в терапията на инхалаторни ГКС повишава чувствителността и броя на тези рецепторите. *Според началото на настъпване на ефекта при инхалационно приложение и неговата продължителност селективните β_2 -адреномиметици могат да се разделят на няколко класа.*

- **Клас I** (с бързо проявяващ се ефект и продължително действие): Formoterol
- **Клас II** (с бавно проявяващ се ефект и продължително действие): Olodaterol, Salmeterol, Vilanterol*
- **Клас III** (с бързо проявяващ се ефект и краткотрайно действие): Fenoterol*, Salbutamol
- **Клас IV** (с бавно проявяващ се ефект и краткотрайно действие): Terbutaline*

FORMOTEROL – INN (ATC код: R03AC13)

● **Atimos®** (Torres Chiesi Pharma GmbH) – разтвор под налягане за инхалация в алуминиев флакон с дозаторен клапан, съдържащ по 50, 100 или 120 ЕД x 12 mcg (оп. по 1 бр.). ● **Foradil®** (Novartis Pharma Services Inc) – капсули, съдържащи 12 mcg прахообразен аерозол за инхалиране (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Fortulin Novolizer®** (Media Pharma GmbH & Co.KG) – патрони, съдържащи съответно по 60 или 100 ЕД формотерол по 6 mcg (по 1 или 2 патрона с един прахов инхалатор). ● **Fortulin Novolizer®** (Media Pharma GmbH & Co.KG) – патрони, съдържащи съответно по 60 или 100 ЕД формотерол по 12 mcg (по 1 или 2 патрона с един прахов инхалатор). ● **Oxis® Turbuhaler®** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации в пластмасов инхалатор, съдържащи 60 ЕД по 4,5 и 9 mcg (оп. по 1 бр.). ▼ След инхалиране формотерол се абсорбира бързо и неговата МПК се достига за около 15 min. Общата системна бионаличност достига 61% от подадената доза. Формотерол има СПП 61–64% и $t_{1/2\beta}$ 8 h. Метаболизира се в черния дроб посредством пряко O-деметилиране и глюкуроконюгация. ▲ Формотерол е мощен бронхоселективен β_2 -адренергичен агонист. При еднократно приложение неговият бронходилатиращ ефект се проявява 1–3 min след инхалиране и продължава 12 h.

Показания: За облекчаване на бронхообструктивните симптоми, когато лечението с ГКС не е достатъчно. Инхалира се също и преди физическо натоварване.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението трябва винаги да се провежда с най-ниската ефективна доза. Препоръчаната дозировка за възрастни е 1–2 впръсквания по 4,5 mcg веднъж или 2 пъти дневно. Дозата може да се приема сутрин и/или вечер. Някои пациенти може да се нуждаят от 4 впръсквания по 4,5 mcg 1–2 пъти дневно. МДД е 8 впръсквания по 4,5 mcg. Не трябва да се правят повече от 6 впръсквания наведнъж. В случай на нощни астматични симптоми може да се направи едно приложение през нощта. Пациенти, повлияващи се от 2 или повече приложения Oxis Turbuhaler в доза 4,5 mcg, може да ползват по-високата дозировка от 9 mcg, но съответно правилно преизчислена. Честото прилагане обаче на дози над обичайното поддържащо лечение (за често се счита повече от два пъти дневно и/или повече от 2 дни седмично) е признак на неоптимален контрол на астмата и нейното лечение трябва да се преоцени от специалист. Не е необходимо коригиране на ДД при ПНВ, пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Препаратът Foradil® се назначава *per inhalationem* за възрастни по 2 капсули, респ. 24 mcg/12 h, а при деца над 5 г. се използват 2 пъти по-ниски дози.

Взаимодействия: Едновременно лечение с други адреномиметици може да засили НЛР, предизвикани от формотерол. Ксантиновите производни, ГКС и диуретиците засилват хипоксията. В такива случаи трябва по-често да се мониторира серумните нива на калия. Хипокалиемията може да засили предразположението към сърдечни аритмии при пациенти, лекувани със СГ. Комедикацията с хинидин, дизопирамид*, прокаинамид*, фенотиазини, терфенадин*, МАОИ и ТЦА може да удължи QTc и да увеличи риска от развитие на камерни аритмии. Халогенираните общи анестетици (халотан*, изофлуран) увеличават възможността от проява на аритмии. Препаратите леводопа, левотироксин и окситоцин, а също – и алкохолът, може да засилят нежеланите СС ефекти на формотерола. Едновременното прилагане с МАОИ инхибитори може да предизвика хипертонична реакция. Бета-блокери (дори, приложени под форма на колир) намаляват и дори могат да потиснат ефекта на формотерол.

Нежелани реакции: С честота >1% – главоболие, тремор, сърцебиене; от 0,1 до 1% – нарушения на съня, безпокойство, възбуда; <0,1% – мускулни крампи, тахикардия, уртикария, екзантем, бронхоспазм, хипокалиемия. В *единични случаи* – гадене, вкусови смущения, замаяване, стенокардни оплаквания, промени в артериалното налягане и хипергликемия. При *предозиране* на формотерол се очаква засилване на НЛР, характерни за β_2 -агонистите (тремор, главоболие, сърцебиене, тахикардия), артериална хипотензия, метаболитна ацидоза, хипо- или хипергликемия.

Противопоказания: Деца под 5 г., AV блок, аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия; тиреотоксикоза; тежки форми на ИБС, АХ, ЗД.

OLODATEROL – INN (ATC код: R03AC19)

●**Striverdi Respimat**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – разтвор за инхалации 2.5 mcg/впръскване в пълнител, съдържащ 30 ЕД (= 60 впръсквания) с инхалатор Respimat (оп. по 1, 2, 3 и 8 бр.). Селективен бета-2-адреномиметик, показан за поддържаща бронходилататорна терапия при ХОББ. Препоръчителната ДД е 5 mcg/2 впръсквания по едно и също време на деня.

SALBUTAMOL – INN (АТС кодове: R03AC02 и R03CC02)

●**Buto-Asma**[®] ("Чайкафарма" АД) – инхалационна суспензия във флакони, съдържащи 200 ЕД по 100 mcg салбутамол (оп. 1 бр.). ●**Ecosal Easi-Breathe**[®] (Teva Czech industries s.r.o) – суспензия за инхалиране във флакони, съдържащи по 100 mcg/доза. ●**Ecosal Inhaler**[®] (Teva Czech industries s.r.o) – суспензия за инхалиране във флакони, съдържащи 200 ЕД по 100 mcg (оп. 1 бр.). ●**Salbutamol Inhaler**[™] (Glaxo Group Ltd) – течен аерозол във флакони, съдържащи не по-малко от 200 ЕД по 100 mcg (оп. 1 бр. алуминиев контейнер с дозирач вентил). ●**Salbutamol Sandoz** (Sandoz d.d.) – суспензия за инхалиране във флакони, съдържащи 100 ЕД по 200 mcg (оп. по 1, 2 и 3 бр.). ●**Salbutamol Sopharma**[®] (Софарма АД) – сироп 2 mg/5 ml във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). ●**Salbutamol WZF** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ●**Ventolin Solution**[™] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – разтвор за небулизатор 0,5% 20 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ●**Ventolin Syrop**[™] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – *беззахарен с плодов аромат сироп* 0,2% 150 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр. плюс пластмасова лъжичка). ●**Ventolin**[™] *inhaler* (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – течен спрей за инхалация във флакони, съдържащи 200 ЕД салбутамол по 100 mcg (оп. 1 бр.). Аерозолът не съдържа фреон. ●**Ventilastin Novolizer** (MEDA Pharma GmbH & Co.KG) – прах за инхалация, съдържащ 200 ЕД по 100 mcg в патрон (оп. по 1 и 2 бр.). **USAN:** Albuterol. ▲ След активиране на β₂-рецепторите от салбутамола и други β₂-агонисти алфа-субединицата на стимулиращия G-протеина активира аденилатциклазата, която превръща АТР в цАМФ, чиято вътреклетъчна концентрация се повишава. Натрупаният цАМФ (медиатор от II ред) активира протеинкиназа А, която на свой ред инактивира MLCK, участваща в гладкомускулните съкращения. Като бета-адренергичен агонист салбутамол действа и чрез потискане екзоцитозата на левкотриени и хистамин от мастоцитите в белодробната тъкан. Проявява бронходилататорен и токолитичен ефект. Бронходилатиращият му ефект се проявява бързо, още в първите 4–5 min след инхалаторно приложение и продължава 4 до 6 h.

Показания: Бронхиална астма, астматичен бронхит, белодробен емфизем; риск от преждевременно раждане с поява на маточни контракции преди 37–38-та гестационна седмица.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) Като *антиастматично средство* салбутамолът се назначава 3 до 4 пъти на ден. а) *За възрастни* ЕД е 2–4 mg перорално. б) *Сиропите за деца* имат концентрация 0,4 mg/ml и в 5 ml (=1 чаена лъжичка) съдържат 2 mg салбутамол. в) *Оралната ЕД за деца от 2 до 6 г.* е 2,5–5 ml сироп (1–2 mg субстанция – *деца от 6 до 12 г.* – 5 ml и *деца над 12 г.* – 5–10 ml. (2) По време на *астматичен пристъп* препаратът се инхалира, като се използват дозирани аерозоли. Те се прилагат със специален дозатор, който при еднократно натискане освобождава 100 mcg субстанция. Продължителността на антиастматичния ефект на салбутамола е от 4 до 6 h. При пациенти, затрудняващи се с координацията на дишане при боравене с инхалаторното устройство, се препоръчва използването на обемна камера за инхалиране. а) *Инхалаторната ЕД салбутамол за възрастни* варира от 100 до 200 mcg, а ПД е 200 mcg 4 пъти на ден. б) *Обичайната инхалаторна ЕД салбутамол при деца под 12 г.* е 100 mcg, която при необходимост тя може да се повиши до 200 mcg. Инхалирането на препарата не бива да е по-често от 4 пъти на ден. При бебета и малки деца може да има по-голям успех от терапията, ако се използва обемната камера Babyhaler[™]. в) *Препаратът Ventolin Solution* е с концентрация 5 mg/ml салбутамол. *Продуктът се инхалира* (без да се поглъща) през устата *посредством небулизатор*. За 1 ден се правят *интермитентно (нерегулярен прием на ЕД само при необходимост)* до 4 инхалации през интервали от 4 до 6 h. Обикновено началната ЕД за *деца от 4 до 11 г.* е 2,5 mg/0,5 ml, като при някои педиатрични пациенти може да е необходима доза до 1 mg/1 ml. ЕД за *деца над 12 г.* и за *възрастни* ЕД е от 2,5 mg/0,5 ml до 1 mg/1 ml, като някои пациенти може да се нуждаят от два пъти по-голяма доза. Вторият начин на приложение на Ventolin Solution е *инхалиране за продължителни периоди от време (напр. 1 h, като обичайната дозировка е 1 или 2 mg при разреждане с физиологичен разтвор съответно 1:100 или 1:50)*. Доза от 1 mg се постига чрез разреждане на 1 mg Ventolin Solution със стерилен физиологичен разтвор до 100 ml. Доза от 2 mg се постига чрез разреждане на 2 mg Ventolin Solution със стерилен физиологичен разтвор до 100 ml.

Нежелани реакции: Тремор, главоболие, нарушение на съня, тахикардия; при предозиране – ангинозна болка, хипертензия, хипокалиемия, тахикардия. Salbutamol проявява тератогенен ефект – при мишки (palatum fissum) и при зайци (черепни малформации). При човек не е доказана тератогенна активност на салбутамола. **Противопоказания:** Комедикация с МАОИ и бета-блокери, повишена чувствителност към препарата.

SALMETEROL – INN (АТС код: R03AC12)

●**Serevent Inhaler**[™] (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – инхалаторен аерозол в метални флакони, съдържащи съответно 60 или 120 ЕД по 25 mcg салметерол (оп. по 1 бр.). ●**Serevent Diskus**[™] (GlaxoSmithKline) – многодозов прахов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg (оп. 1 бр.). Представлява сухопрахова форма на салметерол (прахово инхалаторно устройство, отлято от пластмаса, съдържащо плака от фолио с 60 равномерно разположени блистера, всеки от които съдържа малко количество от бял, свободно течащ прах, състоящ се от микронизиран салметерол ксинафоат и лактоза). Всеки блистер съдържа 72.5 mcg микронизиран салметерол ксинафоат, еквивалентен на 50 mcg база. ▲ Салметерол има β₂-адреномиметично действие. При възрастни пациенти той осигурява 12-часова бронходилатация при обратима обструкция на дихателните пътища, дължаща се на бронхиална астма, ХОББ и хроничен бронхит. Той е подходящ за продължително лечение с двукратно инхалиране в денонощието, целящо контролиране на симптомите, но поради по-

бавното начало на действието му (след 10–20 min) салметеролът не трябва да се прилага за овладяване на астматичен пристъп. В тези случаи трябва да се прилага бързодействащ инхалаторен бронходилататор, чийто ефект се проявява до петата минута, например салбутамол или фенотерол*.

Показания: Бронхиална астма (в интервалите), ХОББ, хроничен бронхит. Като регулярна терапия Servent може да замести инхалаторните бронходилататори с малка продължителност (до 4 h) на ефекта (напр. салбутамол), когато е необходимо да бъдат приемани повече от един път дневно, или оралните бронходилататори (напр. салбутамол, теофиллин). Servent обаче не е заместител на оралните или инхалаторните ГКС, а се прилага заедно с тях. При оптимална базисна терапия с ГКС салметерол може да предложи допълнително симптоматично лечение. Салметерол е подходящ, когато е необходимо редовно използване на бронходилататор, както и за предотвратяване на настъпващите нощем симптоми и/или на флукуациите в течение на деня, предизвикани от обратима обструкция на дихателните пътища (например преди физическо натоварване или при въздействие на алерген, което не може да бъде предотвратено).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) На възрастни салметерол се назначава в доза две инхалации по 25 mcg, респ. 1 инхалация по 50 mcg два пъти дневно. При пациенти с бронхиална астма с по-тежка обструкция на дихателните пътища може да се прилагат до 4 инхалации по 25 mcg, респ. 2 инхалации по 50 mcg два пъти дневно. Целта е *всяка предписана доза да се приема най-малко с 2 инхалации*. Началото на ефективната бронходилатация при пациенти с бронхиална астма настъпва след 10–20 min. Пълният ефект се развива след първите няколко дози от лекарството. Бронходилататорният ефект на салметерол продължава до 12 h. (2) При деца над 4 г. се назначават по 2 инхалации (2 x 25 mcg) два пъти дневно. Както неселективните, така и селективните бета-блокери трябва да се избягват при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища.

Нежелани реакции: Тремор, палпитации и главоболие с транзитoren характер и намаляващи при редовна терапия; кожни алергични реакции и мускулни крампи; радко – тахикардия; в изолирани случаи – парадоксален бронхоспазм с увеличаване на свиркащите хрипове непосредствено след приема на дозата (изискващ незабавно лечение с бързодействащ инхалаторен бронходилататор и прекратяване на салметероловата терапия). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата и някоя от съставките му.

R03AK Адреномиметици в комбинация с ГКС

BECLOMETASONE & FORMOTEROL (ATC код: R03AK08)

● **Foster® 100 mcg/6 mcg** (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – разтвор под налягане за инхалация във флакони, съдържащи по 120 или 180 ЕД (оп. по 1 бр.). ● **Foster® 200 mcg/6 mcg** (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – разтвор под налягане за инхалация във флакони, съдържащи по 120 или 180 ЕД (оп. по 1 бр.). ● **Foster® Nexthaler 100 mcg/6 mcg** (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – прах за инхалация, съдържащ 120 ЕД. (оп. 1 бр. плюс 1 инхалатор). Всяка ЕД съдържа 100 mcg беклометазон и 6 mcg формотерол. ● **Foster® Nexthaler 200 mcg/6 mcg** (Chiesi Pharmaceuticals GmbH) – прах за инхалация, съдържащ 120 ЕД. (оп. 1 бр. плюс 1 инхалатор). Всяка ЕД съдържа 200 mcg беклометазон и 6 mcg формотерол.

Показания: За регулярна терапия на пациенти с бронхиална астма, когато е подходяща употребата на инхалаторни ГКС и бета-2-агонисти с продължително действие.

Приложение: Препоръчителната ДД за възрастни и лица над 18 г. е 1 или 2 инхалации, а МДД – 4 инхалации дневно.

Противопоказания: Свръхчувствителност към беклометазон, формотерол или някое от помощните вещества.

BUDESONIDE & FORMOTEROL (ATC код: R03AK07)

● **BiResp Spiromax® 160 mcg/4.5 mcg** (Teva Pharma B.V.) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 120 ЕД (оп. по 1, 2 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол. ● **BiResp Spiromax® 320 mcg/9 mcg** (Teva Pharma B.V.) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 60 ЕД (оп. по 1, 2 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол. ● **Budenoside/Formoterol Teva® 160 mcg/4.5 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 120 ЕД. Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ● **Budenoside/Formoterol Teva® 320 mcg/9 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 60 ЕД. Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ● **Budenoside/Formoterol Teva Pharma B.V.® 160 mcg/4.5 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 120 ЕД. Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ● **Budenoside/Formoterol Teva Pharma B.V.® 320 mcg/9 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 60 ЕД. Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ● **Budfor® 320 mcg/9 mcg** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации в многодозови инхалатори (представляващ въртящ се диск), съдържащи по 60 ЕД (оп. по 1, 2, 3 и 10 бр.). ● **Budfor® 160 mcg/4.5 mcg** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации в многодозови инхалатори (представляващ въртящ се диск), съдържащи по 60 или 120 ЕД (оп. по 1, 2, 3 и 10 бр.). ● **Budfor® 80 mcg/4.5 mcg** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации в многодозови инхалатори (представляващ въртящ се диск), съдържащи по 60 или 120 ЕД (оп. по 1, 2, 3 и 10 бр.). ● **Bufomix Easyhaler® 160 mcg/4.5 mcg** (Orion Corporation) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 60 и 120 ЕД (оп. по 1 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол фумарат дихидрат. ● **Bufomix Easyhaler® 320 mcg/9 mcg** (Orion Corporation) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 60 ЕД (оп. по 1 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол фумарат дихидрат. ● **DuoResp Spiromax® 160 mcg/4.5 mcg** (Teva Pharma B.V.) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 120 ЕД (оп. по 1, 2 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол фумарат дихидрат. ● **DuoResp Spiromax® 320 mcg/9 mcg** (Teva Pharma B.V.) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 60 ЕД (оп. по 1, 2 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg

формотерол фумарат дихидрат. ●**Edoflo® 80 mcg/4.5 mcg** (AstraZeneca AB) – многодозови инхалатори, съдържащи 60 или 120 ЕД прах за инхалация (оп. по 1, 2, 3, 10 и 18 бр.). Всяка ЕД Endoflo съдържа 80 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол. ●**Edoflo® 160 mcg/4.5 mcg** (AstraZeneca AB) – многодозови инхалатори, съдържащи 60 или 120 ЕД прах за инхалация (оп. по 1, 2, 3, 10 и 18 бр.). Всяка ЕД Endoflo съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол. ●**Edoflo® 320 mcg/9 mcg** (AstraZeneca AB) – многодозов инхалатор, съдържащ 60 ЕД прах за инхалация (оп. по 1, 2, 3, 10 и 18 бр.). Всяка ЕД Endoflo съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол. ●**Orest Easyhaler® 80 mcg/4.5 mcg** (Opion Corporation) – прах за инхалации в многодозови инхалатори, съдържащи по 60 и 120 ЕД (оп. по 1, 2 и 3 бр.). Всяка ЕД съдържа 80 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол. ●**Symbicort turbuhaler®** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации (по 80 mcg/4.5 mcg/инхалация) в пластмасови инхалатори, съдържащи по 60 или 120 ЕД (оп. по 1 бр.). ●**Symbicort turbuhaler®** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации (по 160 mcg/4.5 mcg/инхалация) в пластмасови инхалатори, съдържащи по 60 или 120 ЕД (оп. по 1 бр.). ●**Symbicort turbuhaler®** (AstraZeneca AB) – прах за инхалации (по 320 mcg/9 mcg/инхалация) в пластмасови инхалатори, съдържащи по 60 ЕД (оп. по 1 бр.). ●**Vylder Spiromax® 160 mcg/4.5 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 120 ЕД. Всяка ЕД съдържа 160 mcg будезонид и 4.5 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ●**Vylder Spiromax® 320 mcg/9 mcg** (Teva Pharma B.V.) – многодозов инхалатор, съдържащ 60 ЕД. Всяка ЕД съдържа 320 mcg будезонид и 9 mcg формотерол (оп. 1 бр.). ▲ Продуктите съчетават противовъзпалителния и антиалергичния ефект на будезонида (ГКС) с бронходилататорния ефект на фенотерола (селективен β_2 -адреномиметик).

Показания: Пациенти с бронхилна астма, при които употребата на комбинация от инхалаторен ГКС и бронхоселективен β_2 -агонист с продължително действие, е подходяща. Тук се отнасят: а) пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни ГКС и инхалаторни β_2 -агонисти с краткотрайно действие; б) пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни ГКС и инхалаторни β_2 -агонисти с продължително действие. *Symbicort 80/4.5 mcg/inhalation е неподходящ при тежка астма.*

Приложение: *Възрастни* – 1 до 2 инхалации 2 пъти на ден (МДД 4 инхалации); *деца от 12 до 17 г.* – 1 до 2 инхалации дневно. Дозирането е индивидуално и се определя в зависимост от тежестта на заболяването и терапевтичния отговор. Внезапното и/или прогресивното влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо състояние и пациентът трябва спешно да се прегледа от лекар. В този случай трябва да се обърне необходимостта от засилено лечение с ГКС или добавяне на системна противовъзпалителна терапия (например лечебен курс с орални ГКС или с АБС при данни за инфекция). Няма клинични данни за ефективността на Symbicort Turbuhaler при остър астматичен пристъп. Затова болните трябва да се съветват да разполагат по всяко време с подходящо лекарство за спешно лечение на пристъпа. *Лечението със Symbicort Turbuhaler не трябва да започва по време на обостряне.* Както при друго инхалаторно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазм, който се проявява със засилване на хриповете непосредствено след впръскването. При възникване на тежка НЛР лечението трябва да се преразгледа и евентуално да се започне алтернативна терапия. Лекарите трябва да проследяват стриктно растежа на децата и юношите, които се лекуват продължително с ГКС, независимо от пътя на въвеждане. Ако има някаква причина да се подозира увреждане на надбъбречната функция от предшестваща терапия със системни ГКС, трябва да се внимава при преминаване на пациентите към лечение със Symbicort Turbuhaler. Ефектът от инхалаторната терапия с будезонид обикновено намалява значително нуждата от орално прилагане на ГКС, но болни, които преминават от орално към инхалаторно приложение на ГКС може да са подложени на риск от намален надбъбречен резерв продължително. Възможността от остатъчно увреждане на надбъбреците трябва да се има предвид също при спешни случаи и планирани ситуации, които могат да предизвикат стрес, при които случаи трябва да се мисли за подходящо лечение с ГКС. За да се сведе до минимум рискът от развитие на орофарингеална кандидоза, пациентът трябва да бъде инструктиран да си изплаква устата с вода след всяко впръскване. Едновременно лечение с кетоконазол или други мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва. Symbicort Turbuhaler трябва да се прилага предпазливо при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, ЗД, хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, тежка форма на АХ, аневризма или други тежки СС заболявания като ИБС, тахикардии, ХСН. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с удължен Q-T интервал. Самият формотерол може да предизвика удължаване на Q-T интервала. Потенциално сериозна хипокалиемия може да бъде предизвикана при лечение с β_2 -агонисти. Едновременното лечение с лекарства, които могат да индуцират хипокалиемия, засилва хипокалиемичния ефект на високи дози β_2 -агонисти. Повишено внимание е нужно при остра тежка форма на бронхиална астма, тъй като рискът може да нарастне поради хипоксията. Хипокалиемичният ефект може да се засили при комедикация с ксантинови производни (resp. злоупотреба с кафе и кола), ГКС, салидиуретици, бримкови диуретици, карбоанхидразни инхибитори. Препоръчва се при лечение на остра тежка астма да се следят плазмените нива на калия. Както при всички β_2 -агонисти, препоръчват се допълнителни анализи на кръвната глюкоза при болни със ЗД. Symbicort Turbuhaler съдържа лактоза (< 1 mg/инхалация). Това количество обикновено не причинява проблеми при хора с непоносимост към лактозата. Ефективността и безопасността на препарата при деца под 12 г. не са напълно проучени и затова Symbicort не се препоръчва в тази възрастова група. Няма данни за употребата на Symbicort Turbuhaler при болни с придружаващото бронхиална астма чернодробно или бъбречно увреждане. Тъй като и двете съставки на препарата се елиминират посредством черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цирроза, може да се очаква повишение на техните плазмени нива.

Взаимодействия: Едновременното прилагане с кетоконазол в орална ДД 200 mg предизвиква 6-кратно повишаване на плазмените концентрации на перорално приложения будезонид (чиято еднократна орална доза е 3 mg). Когато кетоконазол се прилага 12 h след будезонид, концентрацията му се повишава трикратно. Липсва информация за такова взаимодействие с инхалаторно приложения будезонид, но може да се очаква изразено повишение на неговите плазмени нива при кетоконазолова комедикация. Затова се препоръчва да се избягва едновременното приложение на Symbicort с ketoconazole. Ако това не е възможно, интервалът между приложението на антимикотика и будезонида трябва да бъде

възможно най-дълъг. Трябва да се обсъди също и намаление на дозата на будезонид. Допуска се възможността и други мощни инхибитори на CYP3A4 също значително да увеличат плазмените нива на будезонид. Бета-блокери могат да намалят или потиснат ефекта на формотерола. Symbicort не трябва да се прилага едновременно с тях (вкл. под форма на колири), освен ако няма наложителна причина за това. Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид*, прокаинамид*, фенотиазини, терфенадин*, МАОИ и ТЦА може да удължи Q-T интервала и да увеличи риска от развитие на вентрикуларни аритмии. Едновременното лечение с МАОИ (моклобемид и др.) може да предизвика хипертензивна реакция. Съществува повишен аритмогенен риск при пациенти, подложени на анестезия с халогенирани общи анестетици (енфлуран*, изофлуран, халотан*, метоксифлуран*, севофлуран). Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са лекувани със СГ. Леводопа, L-тироксинът, окситоцинът и алкохолът могат да намалят сърдечната поносимост към β_2 -агонисти. Едновременното лечение с други бета-адреномиметици може да има потенциално адитивен ефект. Не е наблюдавано взаимодействие между будезонид и други лекарства, използвани за лечение на астма.

Нежелани реакции. Най-честите НЛР са фармакодинамично предвидими за лечение с β_2 -агонисти (тремор и сърцебиене). Те са леки и обикновено изчезват след няколко дни. *Други НЛР (>1%) са:* главоболие, кандидозни инфекции на орофаринкса, леко дразнене на гърлото, кашлица, прегракналост. *По-редки НЛР са:* тахикардия, мускулни крампи, възбуда, безпокойство, нервност, гадене, замайване, смущения на съня. *Рядко (<0,1%) са наблюдавани:* екзантем, уртикария, сърбеж, бронхоспазм. *Много редки НЛР*, някои от които, обаче, са потенциално сериозни, включват: а) от страна на будезонид – психиатрични симптоми като депресия, поведенчески нарушения (предимно при деца), признаци и симптоми на системни ГКС ефекти (вкл. хипофункция на надбъбречната жлеза), реакции на свръхчувствителност от незабавен и късен тип (дерматит, ангиоедем, бронхоспазм), кръвонасядания; б) от страна на формотерол – стенокардия, хипергликемия, вкусови смущения, вариране на артериалното налягане. В много редки случаи са наблюдавани парадоксален бронхоспазм или сърдечни аритмии (предсърдно трептене, надкамерна тахикардия и екстрасистолия). *Предозирането* с формотерол вероятно ще доведе до ефекти, които са характерни за β_2 -адреномиметиците – тремор, главоболие, сърцебиене и тахикардия; хипотензия, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия. Не се очаква остро предозироване на будезонид да представлява клиничен проблем. При употребата на всеки инхалаторен ГКС, особено във високи дози продължително време, може да се появят системни НЛР. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно лечение, отколкото при перорално приложение на ГКС. Възможните *системни глюкокортикоидни НЛР* включват потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при децата и юношите, намаление на плътността на костите, развитие на катаракта и/или глаукома. Поради това е важно ДД на инхалаторния ГКС да се намали до най-ниската, при която се поддържа ефективен контрол. *Symbicort Turbuhaler не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.* **Противопоказания:** Свръхчувствителност към будезонид, формотерол и/или лактоза (помощно вещество в комбинирания препарат).

FLUTICASONE & FORMOTEROL (ATC код: R03AK11)

● **Flutiform® 50 mcg/5 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 50 mcg флутиказон пропионат и 5 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. с инхалатор). ● **Flutiform® 125 mcg/5 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 125 mcg флутиказон пропионат и 5 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. с инхалатор). ● **Flutiform® 250 mcg/10 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 250 mcg флутиказон пропионат и 10 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. с инхалатор). ● **lffeza® 50 mcg/5 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 50 mcg флутиказон пропионат и 5 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. със сглобяем MDI инхалатор). ● **lffeza® 125 mcg/5 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 125 mcg флутиказон пропионат и 5 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. със сглобяем MDI инхалатор). ● **lffeza® 250 mcg/10 mcg** (Mundipharma GmbH) – суспензия под налягане за инхалация, съдържаща 120 ЕД 250 mcg флутиказон пропионат и 10 mcg формотерол фумарат дихидрат (оп. 1 бр. със сглобяем MDI инхалатор).

Показания: Бронхиална астма, при която е подходящо използването на инхалаторен ГКС и бета-2-агонист.

Приложение: На *възрастни и деца >12 г.* се препоръчват по 1–2 инхалаторни впръсквания два пъти на ден. Ако се постигне контрол на астматичните симптоми, се обмисля евентуално самостоятелно прилагане на инхалаторен ГКС.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активните или помощните вещества на продукта; ХОББ; деца < 12 г.

INDACATEROL & GLYCOPYRRONIUM BROMIDE (ATC код: R03AL04)

● **Ultribo® breeshaler** (Novartis Pharma Ltd) – прах за инхалиране в капсули (оп. по 6 и 10 бр. инхалатор). Всяка капсула съдържа: индакатерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) – 110 mcg и глюкوپиронийум (дълго действащ М-холинолитик) – 50 mcg. *Този продукт е обект на допълнително мониториране за НЛР.* ● **Ulnar® breeshaler** (Novartis Pharma Ltd) – прах за инхалиране в капсули (оп. по 6, 10, 12 и 30 бр с 1 инхалатор; оп. 90, 96 и 150 бр. съответно с 3, 4 и 15 инхалатори). Всяка капсула съдържа: индакатерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) – 110 mcg и глюкوپиронийум (дълго действащ М-холинолитик) – 50 mcg. *Този продукт е обект на допълнително мониториране за НЛР.* ● **Xoterna® breeshaler** (Novartis Europe Ltd) – прах за инхалиране в капсули (оп. по 6, 10, 12 и 30 бр с 1 инхалатор; оп. 90, 96 и 150 бр. съответно с 3, 4 и 15 инхалатори). Всяка капсула съдържа: индакатерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) – 110 mcg и глюкوپиронийум (дълго действащ М-холинолитик) – 50 mcg. *Този продукт е обект на допълнително мониториране за НЛР.*

Показания: За поддържаща бронходилататорна терапия при възрастни с ХОББ.

Приложение: С помощта на инхалатор се вдишва съдържимото на 1 капсула 1 път на ден по едно и също време.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

SALMETEROL & FLUTICASONE (ATC код: R03AK06)

● **AirFluSal® Forspiro®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 250 mcg флутиказон пропионат (оп. по 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 10 бр.); предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон пропионат (оп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 10 бр.). ● **Aerivio Spiromax®** (Teva B.V.) – предварително дозиран бял прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон пропионат (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Flusamer®** (Elpen Pharmaceutical Co.Inc) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасово устройство, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 250 mcg флутиказон (оп. 1 бр. с инхалаторно устройство *Elpenhale®*); предварително дозиран прах за инхалация в пластмасово устройство, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон (оп. 1 бр. с инхалаторно устройство *Elpenhale®*). ● **Lifsar PulmoJet®** (Zentiva k.s.) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон пропионат (оп. 1 бр.). Срок на годност след първо отваряне: 30 дни. ● **Pavtide Diskus® 50 mcg/100 mcg** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 100 mcg флутиказон пропионат (оп. по 28 и 60 бр.). ● **Pavtide Diskus® 50 mcg/200 mcg** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 250 mcg флутиказон пропионат (оп. по 28 и 60 бр.). ● **Pavtide Diskus® 50 mcg/500 mcg** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – предварително дозиран прах за инхалация в пластмасов инхалатор, съдържащ 60 ЕД по 50 mcg салметерол и 500 mcg флутиказон пропионат (оп. по 28 и 60 бр.). ● **Seretide Diskus™** (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – дозиращи прахови инхалаторни пластмасови устройства, съдържащи лента от фолио с по 28 или 60 равномерно разположени блистера. Инхалаторните устройства освобождават ЕД прах за инхалация. Всеки блистер представлява комбинация от по 60 ЕД салметерол и флутиказон в микрограми съответно: 50/100, 50/250 и 50/500. ▲ Салметерол е селективен β_2 -адреномиметик. Флутиказон е ГКС със силен противовъзпалителен и антиалергичен ефект.

Показания: За регулярна терапия на пациенти на ≥ 18 г. с тежка форма на бронхиална астма (при които е подходящо използването на инхалаторен ГКС в комбинация с дългодействащ бета-2-агонист) и при ХОББ с ФЕО1 <60% от предвидения нормален експираторен обем преди прилагане на бронходилататор и анамнеза за повтарящи се обострения.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Прилага се редовно, дори при липсваща симптоматика. Лекарят коригира дозировката на препарата до достигане на най-малката възможна доза, при която се постига ефективен контрол върху астматичните симптоми. Препоръчват се следните дозировки на препарата: а) *възрастни и деца над 12 г.* – по 1 инхалация (= 50 mcg salmeterol и 100 mcg fluticasone propionate) два пъти дневно или по 1 инхалация (= 50 mcg salmeterol и 250 mcg fluticasone propionate) два пъти дневно, респ. по 1 инхалация (= 50 mcg salmeterol и 500 mcg fluticasone propionate) два пъти дневно; б) *деца от 4 до 11 г.* – по 1 инхалация (= 50 mcg salmeterol и 100 mcg fluticasone propionate) два пъти дневно. Рязкото и прогресивно влошаване на контрола на астмата потенциално е животозастрашаващо състояние и пациентът трябва да бъде консултиран от алерголог. В този случай следва да се обмисли увеличаване на дозировката на ГКС. В редки случаи инхалаторната терапия може да провокира изявата на латентни еозинофилии (напр. синдром на Churg–Strauss). Такива състояния обикновено се свързват с редукцията или прекратяването на лечение с орални ГКС. Подобно на другите инхалаторни лекарства, съдържащи ГКС, Seretide трябва да се прилага внимателно при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при пациенти с тиреотоксикоза. В много редки случаи се съобщава за развитие на глаукома след приложение на инхалаторни ГКС. При преминаването на пациента към терапия със Seretide трябва да се внимава, особено ако има съмнения за влошена надбъбречна функция вследствие предходно лечение със системен ГКС.

Нежелани реакции: Афония, дразнене в областта на гърлото, главоболие, палпитации. При продължително приложение е възможно временно да се потисне надбъбречната функция или да се развие моноилиаза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продуктите; белодробна туберкулоза; микози.

VILANTEROL & FLUTICASONE FUROATE (ATC код: R03AK10)

● **Relvar™ Ellipta™** (Glaxo Group Ltd) – прах за инхалация, съдържащ дълго действащ бета-2-агонист вилантерол и флуорирания ГКС флутиказон, съответно в следните ЕД: 22/92 mcg и 22/184 mcg. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан при възрастни и деца над 12 г. с бронхиална астма, която не се повлиява от инхалаторни ГКС и краткотрайнодействащ бета-адреномиметик. Прилага се 1 път на ден.

R03AL Адреномиметици в комбинация с М-холинолитици

ACLIDINIUM BROMIDE & FORMOTEROL FUMARATE DYHYDRATE (ATC код: R03AL05)

● **Brimica Genuair®** (Almirall S.A.) – дозиран прах за инхалация, съдържащ 60 ЕД, включващи 340 mcg аклидиниум (дълго действащ М-холинолитик) и 12 mcg формотерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) в предварително напълнен портативен инхалатор (оп. 1 бр.). *Продуктът е разрешен от ЕМА с изискване за допълнително наблюдение.*

● **Duaklir Genuair®** (Almirall S.A.) – дозиран прах за инхалация, съдържащ 60 ЕД, включващи 340 mcg аклидиниум (дълго действащ М-холинолитик) и 12 mcg формотерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) в предварително напълнен портативен инхалатор (оп. 1 бр.). Продуктите са разрешени от ЕМА за поддържащо бронходилататорно лечение на възрастни пациенти със симптоми на ХОББ. Препоръчаната дозировка е по 1 инхалация два пъти на ден.

IPRATROPIUM & SALBUTAMOL (ATC код: R03AK04)

●**Ipratropium bromide/Salbutamol Cipla®** (Cipla Europe NV) – прозрачен безцветен разтвор за небулизатор в пластмасови ампули за еднократна употреба (оп. 5, 10, 20, 40, 60, 80 и 100 бр.). Всяка ампула от 2,5 ml (= ЕД) съдържа М-холинолитика ипратропий – 0,5 mg и бронхоселективния бета-2-адреномиметик салбутамол – 2,5 mg. Показан за лечение на бронхоспазм при *възрастни и деца над 12 г. с ХОББ*. Прилага се само *per inhalationem*. Продуктът се използва с подходящ небулизатор (напр. PARILIC PLUS), компресорен небулизатор или апарат за интермитентна вентилация. Преди това съдържанието на една ампула се прехвърля в камерата на небулизатора. Инхалацията на съдържимото на 1 ампула обикновено продължава 5 до 15 min. МДД е 4 ампули през интервали от 6 h. За да се предотврати бактериално замърсяване частично използваните ампули се изхвърлят, а небулизаторът трябва да се поддържа постоянно чист, като стриктно се спазват инструкциите на производителя. Продуктът е противопоказан при болни с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тахиаритмия, свръхчувствителност към активните съставки, деца под 12 г.

TIOTROPIUM & OLODATEROL (ATC код: R03AL06)

●**Spoilto Respimat®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – инхалационен разтвор 4 ml в полиетиленов пълнител (оп. 1 бр. плюс инхалатор Респимат). Продуктът е показан за поддържаща бронходилататорна терапия на ХОББ при възрастни. С 4 ml разтвор се осигуряват 60 впръсквания (= 30 ДД). Той се прилага един път на ден под форма на две последователни впръсквания през 30 sec. ●**Yanimo Respimat®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – инхалационен разтвор 4 ml в полиетиленов пълнител (оп. 1 бр. плюс инхалатор Респимат). Продуктът е показан за поддържаща бронходилататорна терапия на ХОББ при възрастни. Той се прилага един път на ден под форма на две последователни впръсквания през 30 s.

VILANTEROL & UMECLIDINIUM (ATC код: R03AL03)

●**Anoro®** (Glaxo Group Ltd) – дозиран прах за инхалация, съдържащ 7 или 30 ЕД от 55 mcg умеклидиниум (дълго действащ М-холинолитик) и 22 mcg вилантерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) в предварително напълнени инхалатори (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ●**Laventair®** (Glaxo Group Ltd) – дозиран прах за инхалация, съдържащ 7 или 30 ЕД от 55 mcg умеклидиниум (дълго действащ М-холинолитик) и 22 mcg вилантерол (дълго действащ бета-2-адреномиметик) в предварително напълнени инхалатори (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показани за поддържаща бронходилататорна терапия при възрастни пациенти с ХОББ. Препоръчваната дозировка е по 1 инхалация дневно.

R03B Други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, прилагани инхалационно

R03BA Глюкокортикоиди

☞ Преднизолоновите ГКС притежават мощен противовъзпалителен и антиалергичен ефект, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂. Освен това те стимулират протеиновия биосинтез, вкл. този на β₂-рецепторни протеини. Често се комбинират с β₂-адреномиметици. При инхалиране ГКС се прилагат в много ниски дози, поради което техните системни НЛР са незначителни.

BECLOMETASONE DIPROPIONATE – INN (ATC код: R03BA01)

●**Clenil®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – дозиращ инхалаторен спрей в алуминиеви флакони (оп. 1 бр.), съдържащи 200 инхалаторни дози по 50 и 250 mcg (оп. по 1 бр.). ●**Clenil Jet®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – дозиращ инхалаторен спрей в алуминиев флакон (оп. 1 бр.), съдържащ 200 инхалаторни дози по 250 mcg (оп. 1 бр.). ●**Ecobec 50 mcg** (IVAX Pharmaceuticals s.r.o.) – инхалаторен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 50 mcg (оп. 1 бр.). ●**Ecobec® 100 mcg** (IVAX Pharmaceuticals s.r.o.) – инхалаторен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 100 mcg (оп. 1 бр.). ▲ Беклометазон е *хлорсъдържащо преднизолоново производно* със силен противовъзпалителен и антиалергичен ефект, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания: В интервалите при бронхиална астма главно при болни, неподдаващи се на лечение с бронходилататори.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При *възрастни* се правят 2 инхалации (съдържащи 100 до 250 mcg беклометазон) 3–4 пъти на ден, а при *деца* – 1–2 инхалации 2–3 пъти на ден. МДД беклометазон за *възрастни* е 1 mg, а за *деца* под 12 г. е 0,5 mg.

Нежелани реакции: Сухота и дразнене в носа и гърлото, неприятен вкус и мирис, епистаксис, повишение на офталмотонуса; в единични случаи – обриви, уртикария, сърбеж, еритем и оток на очите, лицето, устните и гърлото. Има изключително малко случаи на перфорация на septum nasi след интраназално приложение на ГКС. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към беклометазон или помощните вещества.

BUDESONIDE – INN (ATC код: R03BA02)

●**Budesonide Forte™** (GlaxoSmithKline) – инхалационен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 200 mcg (оп. 1 бр.). ●**Budesonide Mite™** (GlaxoSmithKline) – инхалационен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 500 mcg (оп. 1 бр.). ●**Budair Jet®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – инхалационен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 200 mcg (оп. 1 бр.). ●**Budair MDI®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – инхалационен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 200 mcg (оп. 1 бр.). ●**Pulmicort** (Astra Zeneca AB) – небулизаторна суспензия за пулверизиране 0.25 mg/ml – 2 ml (оп. 5 бр.).

●**Pulmicort turbuhaler*** (Astra Zeneca AB) – прахообразен инхалаторен аерозол във флакони, съдържащи 200 ЕД по 0.1 mg (оп. 1 бр.). ●**Pulmicort turbuhaler®** (AstraZeneca AB) – прахообразен инхалаторен аерозол във флакони, съдържащи 100 ЕД по 0.2 mg (оп. 1 бр.). ▲ Нехалогенирано преднизолоново производно със силна антиалергична и противовъзпалителна активност, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания: Бронхиална астма (ако лечението с бронходилататори е неефективно) и алергичен ринит; атопични дерматити, псориазис, екзема.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: *Per inhalationem* по 200 mcg/12 h, респ. по една апликация сутрин и вечер. МДД будезонид за възрастни е 1,6 mg (респ. 2 инхалации 4 пъти на ден). В случаите, при които е налице обилна мукозна секреция от бронхите, препаратът се прилага заедно с орални ГКС в продължение на 7–14 дни.

Приложение: При деца будезонидът се назначава от 50 до 200 mcg/12 h. МДД *per inhalationem* за деца е 400 mcg.

Системни НЛР: Дрезгав глас, сухост на гърлото и носа, гъбични инфекции (в устната кухина, фаринкса, ларинкса), кихане. При свръхчувствителност към препарата са наблюдавани бронхоспастични явления, които се отстраняват с β₂-адреномиметици. При *предозиране* се развиват отоци и *facies lunata*, изискващи лечение с калий-съхраняващи диуретици. **Противопоказания:** Туберкулоза, вирусни и/или гъбични инфекции на дихателните пътища.

CICLESONIDE – INN (ATC код: R03BA08)

●**Alvesco®** (Takeda GmbH) – инхалаторен дозиран аерозол във флакони, съдържащи съответно по 30, 60 или 120 ЕД по 40, 80 и 160 mcg.

Приложение: Препоръчваната инхалаторна ДД за деца над 12 г. и възрастни е 1 инхалация (160 mcg циклезонид), приложена обикновено вечер. ПД варира от 40 до 80 mcg.

Системни НЛР и противопоказания: вж. Budesonide по-горе.

FLUTICASONE – INN (ATC код: R03BA05)

●**Avamys®** (вж. гл. R01AD). ●**Flixonase™** (вж. гл. R01AD). ●**Flixotide® 50 Inhaler** (Софарма АД) – суспензия за инхалиране в контейнери (под налягане с дозираща помпа), съдържащи по 60 или 120 ЕД флутиказон пропионат по 50 mcg (оп. 1 бр.). ●**Flixotide® 250 Inhaler** (Софарма АД) – суспензия за инхалиране в контейнери (под налягане с дозираща помпа), съдържащи по 60 или 120 ЕД флутиказон пропионат по 0.25 mg (оп. 1 бр.). ●**Flixotide 25 Accuhaler/Diskus™** (GlaxoSmithKline) – пластмасов инхалатор, съдържащ плака с равномерно разположени блистери, в които има по 60 или 120 ЕД от 25 mcg смес от микрофин флутиказон пропионат (оп. 1 бр.). ●**Flixotide 50 Accuhaler/Diskus™** (GlaxoSmithKline) – пластмасов инхалатор, съдържащ плака с равномерно разположени блистери, в които има по 60 или 120 ЕД по 50 mcg смес от микрофин флутиказон пропионат (оп. 1 бр.). ●**Flixotide 250 Accuhaler/Diskus™** (GlaxoSmithKline) – пластмасов инхалатор, съдържащ плака с равномерно разположени блистери, в които има по 60 или 120 ЕД по 0.25 mg смес от микрофин флутиказон пропионат (оп. 1 бр.). ●**Truflor®** (Momaia s.r.o.) – суспензия за инхалиране във флакони под налягане с дозираща помпа, съдържащи по 120 ЕД флутиказон съответно от 125 или 250 mcg (оп. 1 бр.). ▲ Флутиказон е флуориран преднизолонов ГКС с мощно противовъзпалително и антиалергично действие, свързани с непряко блокиране на фосфолипаза A₂.

Показания. *Flixotide* се прилага *per inhalationem* в интервалите между пристъпите при бронхиална астма. Назалните спрейове *Avamys* и *Flixonase* са показани за профилактика и лечение на сезонни алергични ринити, вкл. сenna хрема и целогодишен ринит.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инхалационната доза *Flixotide* за възрастни и деца над 16 г. варира от 0,1 до 1 mg/12 h. Всяка доза се дава най-малко в две инхалации. МДД *Flixotide* за възрастни 2 mg. При деца над 4 г. се предписва в доза от 50 до 100 mcg/12 h. Терапевтичният ефект се проявява след 4 до 7 дни. (2) *Avamys* и *Flixonase* (вж. гл. R01AD).

Нежелани реакции: При някои пациенти се развива кандидоза на устата и гърлото. Препоръчва се изплакване на устата с вода след всяко инхалиране. Симптоматичната кандидоза може да бъде лекувана с локално действащи антимикотици, докато продължава лечението с инхалаторен флутиказон пропионат. Сравнително рядко флутиказон може да предизвика дисфония. В тези случаи може да помогне изплакването на устата с вода веднага след инхалацията. След инхалаторното приемане на предписаната доза може да се развие парадоксален бронхоспазм с увеличаване на хриптенето. В този случай трябва да се използва бързодействащ инхалаторен бронходилататор от групата на селективните β₂-адреномиметици. Лечението с флутиказон трябва да бъде прекратено и да се назначи алтернативно лечение. Има единични съобщения за развитие на кожни алергични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или някой от компонентите му.

R03BB M-холинолитци

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE – INN (ATC код: R03BB06)

●**Seebri® breezhaler** (Novartis Pharmaceuticals) – прах 50 mcg за инхалиране в капсули (оп. 30 бр., с инхалатор). ●**Tovanor® breezhaler** (Novartis Europe Ltd) – прах 50 mcg за инхалиране в капсули (оп. по 30, 90 и 150 бр., съответно с 1, 3 и 15 инхалатора). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Гликопироний е M-холинолитик с бързо проявяващ се и продължителен бронходилатативен ефект.

Показания: За поддържаща терапия при възрастни с ХОББ.

Приложение: Препоръчаната ДД е 50 mcg, инхалирана по едно и също време на деня с помощта на съответния инхалатор.

Противопоказания: Свръхчувствителност към гликопирониум.

IPRATROPIUM BROMIDE – INN (ATC код: R03BB01)

● **Atrovent N*** (Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG) – разтвор за инхалиране 10 ml в алуминиев контейнер с дозатор, съдържащ 200 ЕД по 21 mcg (оп. 1 бр.). ● **Ipavent*** (ELC Group s.r.l.) – разтвор за инхалиране 19 ml в алуминиев контейнер с дозатор, съдържащ 200 ЕД по 20 mcg при всяко впръскване (оп. 1 бр.). ▲ Бронходилатиращият ефект на ипратропиевия бромид се дължи на блокиране на мускаринергичните рецептори в бронхите. Препаратът няма НЛР върху мукоцилиарния клирънс, за разлика от атропина и други мускаринергични антагонисти, затова неговата антихолинергична активност може да се използва без риск при обратими заболявания на дихателните пътища. Ипратропиумът е обикновено по-ефективен от бета-адренергичните агонисти при лечение на ХОББ (когато холинергичният тонус е най-често обратим патогенетичен фактор), но е по-малко ефективен от тях при лечение на бронхиална астма (поради образуване на други бронхоконстриктори).

Показания: Бронхиална астма, астматични бронхити, дихателна недостатъчност, постоперативен бронхоспазм; ХОББ; симптоматично лечение на ринорея при алергични и неалергични ринити.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При *астматичен пристъп* се инхалират 2 до 3 ЕД от аерозола. През 3 h инхалациите могат да се повторят. При *хронични бронхоспастични заболявания* ипратропиевият бромид се инхалира 3–4 пъти на ден по 1–2 ЕД.

Нежелани реакции: Ксеростомия, мидриаза, парализа на акомодацията. **Противопоказания:** Глаукома, ДХП, стеноза на уретрата, свръхчувствителност към атропинподобни субстанции.

TIOTROPIUM BROMIDE – INN (ATC код: R03BB04)

● **Bratus*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – 10 mcg прах на доставена доза за инхалации в капсули (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Favynd*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – 18 mcg прах за инхалации на доставена доза в капсули (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Spiriva*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – 18 mcg прах за инхалации на доставена доза в капсули (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Spiriva Respimat*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – разтвор за инхалации 2.5 mcg/впръскване в пълнител, съдържащ 30 ЕД (= 60 впръсквания) с инхалатор Respimat (оп. по 1, 2, 3 и 8 бр.). ● **Srivasso*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – 18 mcg прах за инхалации на доставена доза в капсули (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ▼ След инхалиране се резорбира много бързо, има бионаличност 19,5%, T_{max} 5 min и V_d 32 l/kg и ниска степен на биотрансформация. Елиминира се главно с урината (74%). Като четвъртично амониево производно не преодолява ХЕБ. ▲ Тиотропиумът е *четвъртично амониево съединение с бронходилатиращ ефект*, дължащ се на *периферно М-холинолитично действие*. Ефектът му е дозозависим и продължава над 24 h независимо дали препаратът е инхалиран сутринта или вечерта. Особено добре облекчава диспнеята.

Показания: Поддържащо лечение на ХОББ.

Приложение: Съдържимото на 1 капсула Spiriva се инхалира 1 път на ден – сутрин или вечер, като се използва инхалатора HandiHaler, който трябва да се почиства най-малко един път месечно. Прахът, съдържащ се в капсулите, не трябва да попада в очите. Капсулите не трябва да се поглъщат. Тиотропиумът не трябва да се използва при остри бронхоспастични пристъпи. Той следва да се прилага с изключително внимание при пациенти с глаукома и ДХП. При пациенти с КК < 50 ml/min може да се използва, само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

Нежелани реакции: Ксеростомия, локално дразнене на ГДП понякога с инхалаторно индуциран бронхоспазм, запек, монилиаза, фарингит; по-рядко – тахикардия, замъглено зрение, затруднено уриниране, задръжка на урината, алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към М-холинолитици (атропин, ипратропиум, тиотропиум); бременност и кърмене, пациенти под 18 г.

UMECLIDINIUM – INN (ATC код: R03BB07)

● **Incruse*** (Glaxo Group Ltd) – прах 50 mcg за инхалации в предварително напълнени инхалатори, съдържащи по 7 или 30 ЕД (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Rolufuta*** (GSK Trading Services Ltd) – прах 55 mcg за инхалации в предварително напълнени инхалатори, съдържащи по 7 или 30 ЕД (оп. по 3 бр.). Умеклидин е *дълго действащ мускаринов антагонист*, показан за поддържащо бронходилатиращо лечение на ХОББ. Прилага се *per inhalationem* в доза 55 mcg един път на ден с праховия инхалатор Ellipta. Използва се като монотерапия или комбинирана терапия (с инхалационния дълго-действащ бета-2-адреномиметик **vilanterol***). Умеклидин може да предизвика парадоксален животозастрашаващ бронхоспазм. С повишено внимание трябва да се прилага при пациенти с придружаващи ССЗ (особено сърдечни аритмии). Не трябва да се използва при пациенти с остри епизоди на бронхиална астма, защото не е изпитван в това отношение.

R03BC Антиалергични средства, с изключение на ГКС

CROMOGLYCIC ACID* – INN (ATC код: R03BC01)

NEDOCROMIL* – INN (ATC код: R03BC03)

R03C Симпатомиметици за системно приложение

R03CA Алфа- и бета-адреномиметици

EPHEDRINE – INN (вж. гл. C01CA)

EPINEPHRINE – INN (вж. гл. C01CA)

R03CC Селективни бета-2-адреномиметици

CLENBUTEROL – INN (АТC код: R03CC13)

● **Clenbuterol Actavis**[®] (Ацтавис ЕАД) – сиpоp 0,001% 100 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ● **Clenbuterol Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки 20 mcg (оп. 50 бр.). ▲ Избирателно стимулира β_2 -адренергичните рецептори и предизвиква бронходилатация.

Показания: Бронхиална астма, спастичен бронхит, белодробен емфизем.

Приложение: На *възрастни* орално се предписва по 20 mcg сутрин и вечер. МДД кленбутерол за *възрастни* орално е 80 mcg. Началната орална ДД кленбутерол за малки *деца* е 1,2 mcg/kg, разпределена в 2–3 приема.

Взаимодействия: Бета-адренергичните блокери антагонизират ефектите на кленбутерол. При комедикация с антидиабетични лекарства трябва да се повиши тяхната доза поради стимулиране на гликогенолизата от кленбутерол. При едновременно приложение на кленбутерол със СГ, МАОИ и теофилин могат да се наблюдават нарушения на сърдечния ритъм. Действието на кленбутерол се потенцира от ТЦА, някои антихистаминни средства и левотироксин. То отслабва при комедикация с гванетидин*. Халотан* и други халогенирани общи анестетици сенсibiliзират миокарда и могат да потенцират аритмогенния ефект на кленбутерол.

Нежелани реакции: Безсъние, главоболие, хиперкинезия, психични нарушения, зачервяване, изпотяване, тремор и безпокойство, възбудимост, световъртеж; палпитации, тахикардия, артериална хипотензия; задръжка на урина; парадоксален бронхоспазм (изискващ незабавно прекратяване на лечението). При болни със ЗД е възможно развитие на хипергликемия. При продължителна употреба може да се наблюдава тахифилаксия към кленбутерол, но след спиране на лечението чувствителността се възстановява. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към кленбутерол; тиреотоксикоза; дигиталисова интоксикация, тахикардия, тахиаритмия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия; първия триместър на бременността.

R03D Други системни лекарства, прилагани при обструктивни заболявания на дихателните пътища

R03DA Метилксантини

AMINOPHYLLINE – INN (АТC код: R03DA05)

● **Novophyllin**[®] („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 100 mg (оп. 20 бр.). ● **Sophafyllin**[®] (Софарма АД) (*не е в наличност*) – инжекционен разтвор в ампули по 240 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ▼ Има почти пълна резорбция след р.о. приложение, Vd 0,45 l/kg, t_{1/2} у *възрастни* (пушачи – 4,4 h, непушачи – 8,7 h), 10% уринна екскреция в непроменен вид. В черния дроб се метаболизира чрез деметилиране и окисление. Премахва диаплацентарно. Концентрацията му в майчиното мляко е почти равна на плазмената. ▲ Аминофилинът неселективно инхибира фосфодиестеразите и повишава втретклетъчната концентрация на цАМФ. Натрупаният цАМФ активира протеинкиназа А, която инактивира MLCK, участваща в гладкомускулните съкращения. Върху бронхите аминофилинът действа дилаторно. Той разширява също периферните кръвоносни съдове и коронариите. Има положителен кардиоинотропен ефект, но повишава кислородната консумация. Засилва ГФ и увеличава слабо диурезата. След i.v. приложение увеличава неколккратно броя на левкоцитите.

Показания: Остри пристъпи от бронхиална астма или спастичен бронхит; купиране на бронхоспазм при ХОББ; неонатална диспнея (като респираторен стимулант); предозиране или остра интоксикация с дипиридабол.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: (1) Оралната ЕД аминофилин за *възрастни* е 100 до 200 mg 2–4 пъти на ден. Венозно се въвежда много бавно венозно в продължение на 15–20 min или под форма на венозна инфузия в продължение на 20 до 30 min. В последния случай се разрежда с физиологичен разтвор (1 ml аминофилин/25 ml физиологичен разтвор). ДД аминофилин за *възрастни* е 240–480 mg. (2) На *деца* аминофилин се прилага в ДД от 5 до 10 mg/kg под форма на 30-минутна венозна инфузия. ПД за деца от 6 мес. до 9 г. е 1 mg/kg/h, а от 10 до 16 г. – по 0,8 mg/kg/h. ЕД за недоносени новородени до 24 дни е 1 mg/kg/12 h, а след навършване на 24 дни – 1,5 mg/kg/12 h.

Взаимодействия: При комедикация с ензимни инхибитори (алопуринол, еритромицин*, хормонални контрацептиви, циметидин*) плазмените нива и токсичността на аминофилин нарастват. Обратно, при комедикация с фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин и други ензимни индуктори плазмените концентрации и терапевтичната ефективност на аминофилин намаляват и може да се наложи повишаване на неговите ДД. Аминофилинът засилва екскрецията на литиевите соли. Той силно отслабва ефектите на пропранолол. Потенцира диуретичния ефект на фуросемид, а също засилва бронхолитичните и кардиотоничните ефекти на бета-адреномиметиците.

Необходимо е повишено внимание при използване на аминофилин от пациенти с чернодробна или конгестивна СН, активна форма язвена болест, затлъстяване, cor pulmonale, ПНВ, както и при терапия с антикоагуланти или с други теофилинови или пуринови деривати. По време на лечението пациентите не трябва да консумират кофеин-съдържащи напитки (чай, кафе, кола) в големи количества поради риск от засилване действието на аминофилин, вкл. и неговите НЛР. *Аминофилиновите разтвори не трябва да се разреждат с глюкоза.*

Нежелани реакции: Тахикардия, артериална хипотония, ангинозна болка, по-рядко – ритъмни сърдечни нарушения, ортостатичен колапс; главоболие, световъртеж, безсъние, гърчове, парестезии; повръщане; кожни обриви.
Противопоказания: Повишена чувствителност към аминофилин, тахикардия; застойна СН, ИБС; остър белодробен оток; тежко УЧФ и/или УБФ; ГЕРБ, активна язвена болест; остър гастрит; епилепсия; хипотиреоидизъм; сепсис.

THEOPHYLLINE – INN (АТС код: R03DA04)

● **Teotard®** (Унифарм АД) – таблетки с удължено освобождаване 300 mg (оп. 50 бр.). ▲ Теофилинът има силен бронходилатиращ ефект, свързан с неселективно инхибиране на фосфодиестеразите и натрупване на неразграден цАМФ.

Показания: Бронхиална астма, хроничен бронхит, белодробен емфизем.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Депо-формите (капсули и таблетки) се назначават в доза от 250 до 375 mg/12 h. МДД теофилин за възрастни е 1 g. Назначаването на една и съща ДД теофилин може да предизвика различни реакции у отделните пациенти поради: ① по-бавно елиминиране при ПНВ; ② различни стойности на бъбречния клирънс на теофилин в зависимост от възрастта (особено при деца); ③ големи различия в скоростта на елиминирането му при жени в репродуктивна възраст; ④ скъсен плазмен полуживот у пушачи, употребяващи 20 цигари дневно; ⑤ удължен плазмен полуживот при пациенти приемащи едновременно с теофилина лекарства ензимни инхибитори; ⑥ променлива чревна резорбцията на теофилин (забавена нощем). *Терапевтът трябва да внимава особено при предписване на theophylline на пациенти с придружаваща сърдечна или ЧН.*

Взаимодействия: Phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, rifampicin и други ензимни индуктори могат да понижат серумните концентрации на theophylline. Плазмените му концентрации се повишават при комедикация с ензимни инхибитори (флуорохинолони, ГКС, allopurinol, cimetidine, орални хормонални контрацептиви). Изопреналин* може да понижи теофилиновите плазмени нива, но от друга страна той активира аденилатциклазата и потенцира бронходилатиращия му ефект.

Нежелани реакции: Повръщане, безпокойство, безсъние, главоболие, учестяване на сърдечната и дихателната дейност, камерни аритмии, гърчове при деца, албуминурия. Тези НЛР са по-чести при болни с бъбречни, чернодробни или ССЗ. *Предозирането* (серумни концентрации на теофилин >20 mcg/ml) води до засилване на НЛР.
Противопоказания: Инфаркт на миокарда, коронаросклероза, екстрасистолна аритмия.

R03DC Левкотриенергични блокери

MONTELUKAST SODIUM – INN (АТС код: R03DC03)

● **Actamone®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 бр.).
● **Alvokast®** (Alvogen IPCo S. ar. I.) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 10, 14, 28 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 10, 14 и 28).
● **Asprevent®** (Чайкафарма АД) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 30 бр.).
● **Astmir®** (Temapharm Sp.z.o.o.) – филм-таблетки по 4 и 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.).
● **Bronchikast®** (Софарма АД) – филм-таблетки по 4, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.).
● **Eonic®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки за дъвчене по 4, 5 и 10 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. 30 бр.).
● **Ephyra®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 14, 15, 20, 28, 30, 50 и 90 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 14, 15, 20, 28, 30, 50 и 90 бр.); гранули 4 mg в сашета за деца от 6 мес. до 5 г. (оп. по 7, 10, 20, 28, 30 бр.).
● **Lucaratio®** (Ratiopharm GmbH) – таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Monkasta®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Monart®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 20, 28 и 30 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 28 и 30).
● **Monlucare®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.).
● **Montecon®** (Фармаконс АД) – таблетки за дъвчене от 4, 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.).
● **Montelex®** (Sandoz d.d.) – таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 и 50 бр.); перорални гранули 4 mg в сашета (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 100 бр.).
● **Montelugen®** (Generics UK Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.).
● **Montelukast Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.); таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Montelukast Cipla®** (Cipla Ltd) – таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 56 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 10, 14, 28 и 56 бр.).
● **Montelukast Synthon®** (Synthon BV) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 20, 28, 30 и 50 бр.); таблетки за дъвчене 4 и 5 mg (оп. по 7, 10, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Singular®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – филм-таблетки 10 mg; таблетки за дъвчене по 4 и 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.); гранули, съдържащи 4 mg в сашета (оп. по 7, 20, 28 и 30 бр.).
● **Spirokast®** (Zentiva k.s.) – таблетки за дъвчене по 4, 5 и 10 mg (оп. по 28, 56 и 98 бр.).
▲ Избирателно блокира цистеинил-левкотриеновите рецептори (CysLT1) в дихателните пътища, с които се свързват левкотриените C4, D4 и E4, участващи в патогенезата на бронхиалната астма. Montelukast притежава силен противовъзпалителен ефект и подобрява значимо параметрите на астматичната възпалителна реакция.

Показания: Профилактика и лечение на бронхиална астма.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При деца > 15 г. и възрастни се назначава в ДД 10 mg в един орален прием вечер преди лягане. На деца от 6 до 14 г. се предписват таблетките за дъвчене (по 5 mg/24 h) също вечер преди лягане. (2) Деца от 6 мес. до 5 г. – по 4 mg гранули (= съдържимото на 1 саше) един път на ден, вечер. Гранулите се прилагат директно върху езика или

устата. Те могат да се поръсят върху лъжичка, пълна с храна (студена или със стайна температура) като например сладолед, ябълкова каша, моркови или ориз.

Взаимодействия: При комедикация с β_2 -агонисти се наблюдава адитивен ефект. Едновременното приложение на монтелукаст с ГКС намалява ДД и НЛР, предизвикани от ГКС.

Нежелани реакции: Главоболие в около 10% от случаите; при 1–10% – замаяност, умора, фебрилитет, обриви, диспепсия, зъбни болки, гастроентерит, диария, гадене, коремни болки, кашлица, назална конгестия, ларингит, фарингит, грипоподобни явления. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препаратa, деца под 6 мес.

ZAFIRLUKAST* – INN (ATC код: R03DC01)

● **Accolate*** – таблетки 20 mg.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Представява селективен компетитивен антагонист на левкотриен D₄- и E₄-рецепторите, показан за профилактика и хронично лечение на бронхиална астма у възрастни и деца над 12 г. Предписва се орално по 20 mg 2 пъти на ден. Главоболие (в 13% от случаите), световъртеж, гадене, повръщане, коремна болка, диария, миалгия, мускулна слабост.

R03DX MAB и други антиастматични лекарства за системно приложение

FENSPIRIDE – INN (ATC код: R03DX03)

● **Eurespal®** (Servier) – таблетки 80 mg (оп. 30 бр.); сироп 0,2% 150 ml в бутилка (оп. 1 бр.). ● **Syresp®** (Medana Pharma SA) – сироп 0,2% 150 ml в бутилка (оп. 1 бр.). ▲ Фенспирид притежава антиалергичен и бронходилатиращ ефект, които се дължат съответно на H₁-блокиращо и мускулотропно (папавериноподобно) действие. Освен това той проявява и противовъзпалителен ефект, свързан с намаляване продукцията на различни проинфламаторни автакоиди (простагландини, TNF α) и с известна антиоксидантна активност.

Показания: Симптоматично лечение на кашлица и експекторация при заболявания на горните и ДДП.

Приложение: (1) Обикновено на възрастни фенспирид се предписва в доза по 1 таблетка (= 80 mg) сутрин и вечер преди хранене с малко вода, а при остри възпалителни заболявания – по 1 таблетка 3 пъти на ден. (2) При деца се използва 0,2% сироп, който съдържа 2 mg/ml субстанция. Обичайната препоръчителна ДД фенспирид е 4 mg/kg. На деца $\geq$ 2 г. с т.м. под 10 kg се предписва ДД 2–4 чаени лъжички (респ. 10–20 ml) дневно, а на деца с т.м. над 10 kg – от 2 до 4 супени лъжици (респ. 30–60 ml) дневно. ДД сироп се разделя на 3 ЕД, приети преди хранене. Обикновено ДД фенспирид за юноши и възрастни е от 3 до 6 супени лъжици (респ. 45 до 60 ml сироп), разделени в 2 или 3 еднакви ЕД.

Нежелани реакции: Повдигане, епигастралгия, сънливост; рядко – дозозависима тахикардия; в единични случаи – уртикария, кожни обриви, оток на лицето и гърлото или дихателни нарушения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към фенспирид; деца под 2 г.

MEPOLIZUMAB – INN (ATC код: R03DX09)

● **Nucala®** (GSK Trading Services) – прах 100 mg за приготвяне на инжекционен разтвор (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Меполизумаб е хуманизирано моноклонално IgG₁кара антияло. Той инхибира IL-5, в резултат на което намалява продукцията и оцеляването на еозинофилиите.

Показания: Допълващо лечение на възрастни пациенти с тежка рефрактерна еозинофилна астма.

Приложение: Препоръчваната доза е 100 mg/4 седмици подкожно. Меполизумаб се инжектира в областта на рамото, корема или бедрото.

Нежелани реакции: Фарингит, инфекции на ДДП, уроинфекции, назална конгестия, главоболие, болка в горната част на корема, спиналгия, алергични прояви, екзема, фебрилитет. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към меполизумаб, остри астматични пристъпи.

OMALIZUMAB – INN (ATC код: R03DX05)

● **Xolair® 75** (Novartis Pharma Services Inc.) – лиофилизирана прахообразна субстанция 75 mg в стъклен флакон, плюс разтворител (2 ml вода за инжекции) в ампули (оп. по 14 и 28 бр.). След разтваряне с 1,4 ml разтворител, което продължава поне 15–20 min, флаконът съдържа 62,5 mg/ml омализумаб. ● **Xolair® 150** (Novartis Pharma Services Inc.) – лиофилизирана прахообразна субстанция 150 mg в стъклен флакон, плюс 2 ml разтворител (вода за инжекции) в ампули (оп. по 14 и 28 бр.). След разтваряне с 1,4 ml разтворител, което продължава поне 15–20 min, флаконът съдържа 125 mg/ml омализумаб, респ. 150 mg/1,2 ml. Продуктите се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8 °C на защитено от светлина място. Те не трябва да замръзват. Разтвореният продукт е стабилен в продължение на 8 h, ако се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C, и само 4 h – при температура под 30 °C. ▲ Omalizumab е хуманизирано MAB от тип IgG₁кара, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в овариална клетъчна линия от китайски хамстер (CHO). Той се свързва селективно с човешкия IgE и предотвратява свързването му с неговия рецептор. Така се намалява количеството на свободния IgE, нужен за отключване на алергичната реакция. При клинични проучвания серумните нива на свободния IgE се намаляват дозозависимо 1 h след първата доза и се запазват ниски между отделните дози. Една година след прекратяване на лечението с Omalizumab IgE се връща до нивата преди терапията.

Показания: Допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при възрастни и подрастващи пациенти (над 12 г.) с тежка персистираща алергична астма, положителен тест или in vitro реактивност към целогодишни въздушни алергени и с намалена белодробна функция (ФЕО₁/ФВО < 50%), чести дневни симптоми или събуждания през

нощта, с множество тежки обостряния на астмата, независимо от високата ДД инхалаторен ГКС и плюс дългодействащ инхалаторен селективен β_2 -адреномиметик. Терапията с omalizumab следва да се обсъжда само при пациенти с несъмнени данни за IgE-медирана бронхиална астма.

Приложение: Omalizumab се инжектира подкожно през интервали от 2 или 4 седмици. Подходящата доза и честотата на дозиране се определят от изходните серумни нива на IgE (U/ml), измерени преди започване на лечението, и от т.м. на пациента (kg) с помощта на таблици, придружаващи опаковката на препарата. Максималната препоръчвана доза е 375 mg omalizumab/14 дни.

При пациенти с IgE под 76 U/ml вероятността за постигане на добър терапевтичен ефект е по принцип малка. Omalizumab не показан за лечение на остра екзацербация на астма, остър бронхоспазм или астматичен статус. Той не е проучван при пациенти с хиперимунноглобулин Е синдром или с алергична бронхопулмонална аспергилоза. Не трябва да се използва за профилактика на анафилактични реакции, вкл., провокирани от храни. Не е проучено лечението с omalizumab при пациенти с автоимунни заболявания, предхождано бъбречно или чернодробно заболяване. Не се препоръчва внезапно спиране на системните или инхалаторни ГКС след започване на терапията с omalizumab. Намалването на ДД на ГКС се извършва постепенно. При пациенти със ЗД, синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция, фруктозна непоносимост или захарозо-изомалтазен дефицит трябва да се има предвид, че в 75 mg omalizumab се съдържат 54 mg захароза. Няма клинични доказателства, че ПНВ изискват по-различни дозировки от останалите възрастни пациенти. Безопасността и ефективността на Omalizumab при деца под 12 г. не са установени.

Нежелани реакции: Паразитози; анафилактични реакции; главоболие, замаяност, сънливост, парестезии, синкоп; постурална хипотензия, зачервяване на лицето; фарингит, кашлица, алергичен бронхоспазм, ларингеален оток; гадене, диария; уртикария, обрив, сърбеж, фоточувствителност, ангиоедем; напъняване, умора, подуване на ръцете, грипозодобни симптоми; локални НЛР – болка, еритем, сърбеж и подуване в областта на подкожното инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества; венозно инжектиране.

RESLIZUMAB – INN (ATC код: R03DX08)

●Cinquaero® (Teva Pharmaceuticals Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има $t_{1/2}$ около 24 дни. ▲ Резлизумаб е hMAb (IgG₄кара), което блокира IL-5, отговорен за диференциацията, узряването и активирането на еозинофилите.

Показания: Адитивна терапия на възрастни с тежка еозинофилна астма, неефективно контролирана дори с високи ДД инхалаторни ГКС плюс други лекарства за поддържащо лечение.

Приложение: На възрастни от 18 до 65 г. резлизумаб се инфузира венозно, разреден с физиологичен разтвор до обем 50 ml, в продължение на 20 до 50 min в доза 3 mg/kg/28 дни. Терапията е продължителна.

Нежелани реакции: Мигалгия, елевация на КФК, анафилактични реакции. Няма данни за репродуктивна токсичност на резлизумаб при животни и хора. Не е известно дали той се екскретира с млякото. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

R05 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КАШЛИЦА И ПРОСТУДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

R05C Експекторанти, с изключение на комбинации с антитусивни средства

R05CA Експекторанти

BRONCHICUM (ATC кодове: R05CA10 и R05FB02)

●Bronchicum Compressed Lozenges (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки за смучене 100 mg (оп. по 20 и 50 бр.). Таблетките съдържат течен екстракт от мащерка. ●Bronchicum pastillen (Aventis Pharma Deutschland GmbH) – пастили за смучене 100 mg (оп. 20 и 50 бр.). Пастилите съдържат течен екстракт от мащерка. ●Bronchicum elixir (Aventis Pharma Deutschland GmbH) – сироп 130 g във флакони (оп. 1 бр.). Сиропът съдържа течен екстракт от корени на иглика, мащерка и др. ●Bronchicum elixir S (Санофи – Авентис България ЕООД) – сироп 130 g във флакони (оп. 1 бр.). Съдържа течен екстракт от мащерка и корени на иглика.

Показания: Симптоматично при спастична кашлица, остър и хроничен бронхит.

Приложение: Таблетките за смучене на възрастни се предписват в доза по 1 до 2 таблетки от 3 до 5 пъти дневно. На възрастни сиропите се назначава по 1 чаена лъжичка през интервали от 3 h (МДД 6 чаени лъжички), а при деца >3 г. – от ½ до 1 чаена лъжичка 2 до 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Уртикария, дразнене на стомашната лигавица.

BRONCHOSTOP® pastilles (ATC код: R05CA00) (Kwizda pharma GmbH) – пастили (таблетки за смучене) (оп. по 20 и 40 бр.). Съдържа сух екстракт от мащерка (Thymus vulgaris L).

Показания: Кашлица, свързана с простудни заболявания.

Приложение: При възрастни и юноши над 12 г., когато е необходимо се прилагат по 1 до 2 таблетки в устата за смучене на всеки 3 до 4 h (4 до 6 пъти дневно). При деца между 6 и 12 г. – по 1 таблетка през 3 до 4 h (МДД 6 таблетки).

Нежелани реакции: Свръхчувствителност, стомашни нарушения. **Противопоказания:** Деца под 6 г., бременност, кърмене.

BRONCHOSTOP® syrup (АТС код: R05CA10) (Kwizda pharma GmbH) – сироп 150 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съдържа екстракт от стръкове на мащерка и корени на ружа. Притежава секретолитични, секретомоторни и бронхоспазмолитични свойства. Проявява омекчаващо и противовъзпалително действие.

Показания: Кашлица, свързана с простудни заболявания и за облекчаване на дразненето в гърлото.

Приложение: При възрастни и юноши над 12 г. се прилага по 10 ml на всеки 3 h, до 6 пъти дневно; МДД до 60 ml. При деца между 4 и 12 г. – по 5 ml на всеки 3 h, до 6 пъти дневно; МДД до 30 ml.

Нежелани реакции: Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност и стомашни смущения.

EXPECTORANS № 5® („Химакс Фарма“ ЕООД) – сироп 90 ml в тъмни стъклени или полиетилентерефталатови бутилки с вместимост 100 ml (оп. 1 бр.). В 100 g продукт се съдържа: Extractum radices Althaeae fluidum 6,41 g, Natrii benzoas 1,92 g, Kalii bromidum 80 mg и Ammonii chloridum 90 mg. Препаратът синергично съчетава омекотяващ и втечняващ бронхиалната секреция ефект с бронхоантисептичен ефект. Показан е за симптоматично лечение на кашлица при бронхит, бронхиална астма, КГДП. На *възрастни и деца над 12 г.* се назначава р.о. по 2 чаени лъжички 3 пъти на ден след хранене. Противопоказан е при УБФ или УЧФ, електролитен дисбаланс, бременност, кърмене, деца под 12 г.

GUAIACOLSULFONATE – INN (АТС код: R05CA09)

● **Siracol®** („Актавис“ ЕАД) – сироп във флакони по 170 ml (оп. 1 бр.). ▲ Съдържа 5% гваяколсулфонат, който притежава отхрачващ бронхоантисептичен ефект.

Показания: Остри и хронични бронхити, коклюш, бронхопневмония.

Приложение: На възрастни се прилага по 1 супена лъжица 3–4 пъти дневно, а на деца, както следва: до 1 г. – по ¼ до ½ чаена лъжичка 2–3 пъти дневно; от 1 до 3 г. – по ½ – 1 чаена лъжичка 2–3 пъти дневно; от 4 до 6 г. – по 1 чаена лъжичка 2–3 пъти дневно.

GUAIFENESINE – INN (АТС код: R05CA03)

● **Sudafed Broncho Honey & Lemon®** (McNeil Products Ltd.) – сироп с аромат на мед и лимон, съдържащ гвайфенезин в концентрация 20 mg/ml, в кафява стъклена бутилка от 150 ml (оп. 1 бр. с пластмасова мерителна чашка). ● **Sudafed Broncho Menthol®** (McNeil Products Ltd.) – перорален разтвор с ментов аромат, съдържащ гвайфенезин в концентрация 20 mg/ml, в кафява стъклена бутилка от 150 ml (оп. 1 бр. с пластмасова мерителна чашка). ● **Vicks Expector Honey and Ginger®** („Тева Фармасюткикълс България“ ЕООД) – сироп с аромат на мед и джинджирил, съдържащ гвайфенезин в концентрация 200 mg/15 ml, в тъмни стъклени бутилки от 120 и 180 ml (оп. по 1 бр. с полипропиленова дозирова чашка). ▲ Гвайфенезин намалява повърхностното напрежение и адхезивните свойства на бронхиалните секрети, понижава техния вискозитет и улеснява евакуацията им през дихателните пътища.

Показания: КГДП, съпроводени с продуктивна кашлица.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Дозите за *възрастни* и деца над 12 г. са 200 mg гвайфенезин орално през 4 h. МДД за деца е 800 mg, а за възрастни 1200 mg.

Нежелани реакции (с честота 1% до 10%): Замаяност, главоболие, обриви, повръщане, гастралгия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата.

HEDELIX® (АТС код: R05CA00) (Krewel Meuselbach GmbH) – перорални капки 50 ml и сироп 100 ml в кафяви стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). В 1 ml капки (= 31 к) се съдържат 40 mg *гъст екстракт от листата на бръшлян*, а в 1 ml сироп – 80 mg. ▲ Отхрачващият ефект на Хеделикс се извършва по *рефлекторен механизъм*: отначло се стимулира стомашната лигавица и чрез сетивните влакна на вагуса рефлексорно се стимулират бронхиалните жлези.

Показания: Симптоматична терапия на кашлица при КГДП.

Приложение: Капките и сиропът трябва преди употреба да се разклащат. (1) *Капки*. Възрастни и деца над 10 г. – по 31 к 3 пъти на ден; деца от 4 до 10 г. – по 21 к 3 път на ден и от 2 до 4 г. – по 16 к 3 пъти на ден. (2) *Сироп*. Възрастни и деца над 10 г. – по 5 ml 3 пъти на ден; деца от 4 до 10 г. – по 2,5 ml 4 път на ден и от 2 до 4 г. – по 2,5 ml 3 пъти на ден.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някой от компонентите на фитопродукта, нарушения в урейния метаболизъм. Не са провеждани изследвания за влиянието на продукта върху фертилитета и лактацията.

HEDERA HELIX LEAVES DRY EXTRACT BOEHRINGER INGELHEIM® (АТС код: R05CA12) (Boehringer Ingelheim International GmbH) – сироп 33 mg/ml в бутилки с обем 100 ml (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка, разграфена съответно за 1, 2, 3 и 4 ml). Представлява сух екстракт от листа на бръшлян с *експекториращ ефект*.

Показания: За симптоматична терапия на *продуктивна (влажна) кашлица* при възрастни и деца над 2 г.

Приложение: (1) При деца над 12 г., възрастни и ПНВ *Hedera Helix* се прилага в доза 4 ml от 2 до 3 пъти на ден. (2) При деца от 6 до 12 г. *Hedera Helix* се прилага в доза 4 ml от 2 пъти на ден. (3) При деца от 2 до 5 г. *Hedera Helix* се прилага в доза 2 ml от 2 пъти на ден.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария; рядко – кожен обрив, уртикария, задух. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към растения от сем. Бръшлянови, пациенти с непонимост към фруктоза (помощно вещество), деца под 2 г., кърмене, бременност.

HERBION IVY® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – сироп във флакони по 150 ml (оп. 1 бр.). Съдържа екстракт от листа на бръшлян. Притежава бронхоспазмолитично действие и намалява вискозитета на слузта.

Показания: Влажна кашлица.

Приложение: При възрастни и юноши над 12 г. се прилага от 5 до 7.5 ml 2 пъти дневно; деца между 6 и 12 г. – 5 ml 2 пъти дневно; от 2 до 5 г. – 2.5 ml 2 пъти дневно.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане и диария; рядко – алергични реакции. **Противопоказания:** деца под 2 г. Не е абсолютно доказана безопасността на този фитопродукт по време на бременност и кърмене.

HUSTAGIL THYME COUGH® (ATC код: R05CA00) (Dentinox Gesellschaft) – сироп 150 ml във флакони (оп. 1 бр. с мерителна чашка). В 6 g (= 5 ml) се съдържа *Extractum Thymi fluidum* 480 mg, стандартизиран по отношение съдържанието минимум на 0,03% тимол. Продуктът съдържа 3,5 об. % етанол. Показан за симптоматична терапия при КГДП, придружени с обилна експекторация. На деца от 1 до 6 г. се предписва по 2,5 ml/3 h орално; деца от 6 до 12 г. – по 5 ml/3 h; деца над 12 г. и възрастни – по 10 ml 5 пъти на ден.

MUCONELIX® (ATC код: R05CA12) (Krewel Meuselbach GmbH) – сироп 100 ml в бутилка (оп. 1 бр.). В 1 ml сироп се съдържат 8,25 mg сух екстракт от листата на бръшлян. ▲ Отхрачващият ефект на продукта вероятно се извършва по *рефлекторен механизъм*: отначало се стимулира стомашната лигавица и чрез сетивните влакна на вагуса рефлексно се стимулират бронхиалните жлези.

Показания: Симптоматична терапия на *продуктивна кашлица* при деца над 2 г. и възрастни.

Приложение: При деца от 2 до 5 г. Мукохеликс се назначава орално в доза 2 ml два пъти дневно; деца от 6 до 12 г. – 2 ml два пъти дневно; деца над 12 г. и възрастни – по 4 ml три пъти на ден.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, уртикария, кожен обрв, задух. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, деца под 2 г.

MUCOPLANT ANISOL® (ATC код: R05CA00) (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – капсули 100 mg (оп. 30 бр.). Съдържа анасоново масло (*Oleum Anisi*), чийто основен принцип е *транс-формата на анетол*, който заема 84 до 93% от всички БАВ в този фитопродукт. ▼ След р.о. приложение Mucoplant Anisol се резорбира в тънкото черво и чрез кръвта достига до бронхиалната лигавица. Около 13 до 17% от фармакологично активните метаболити на Mucoplant Anisol се екскалират, а останалите се екскретират с урината. ▲ Анасоновото масло, респ. активният му принцип анетол действат муколитично, секретолитично, секретомоторно и противомикробно. *Секретолитичният ефект* се дължи на стимулиране на серозните жлези в бронхиалната лигавица и производството на рядка слуз, която лесно се отстранява. *Секретомоторният ефект* се дължи на стимулиране движението на ресничките на бронхиалния епител и улесняване на експекторацията. Mucoplant Anisol има *фенолов коефициент 0,4* и затова притежава бактерицидно и известно фунгицидно действие.

Показания: Симптоматично като *отхрачващо средство при КГДП*, съпроводени с кашлица и гъст вискозен секрет. Предимство на *Oleum Anisi* е, че за разлика от другите етерични масла не дразни стомаха и има слаб спазмолитичен ефект върху СЧТ.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. Mucoplant Anisol се предписва р.о. в доза по 1 капсула 2–3 пъти на ден. Капсулите се приемат след хранене с достатъчно количество вода. Лечебният курс продължава до 2–3 седмици.

Нежелани реакции: Рядко – алергични реакции от страна на кожата, дихателните пътища и СЧТ. Няма данни за съществуващи рискове при бременност и кърмене на фитопродукти, съдържащи анасоново масло, респ. анетол. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към анасоново масло или анетол, деца под 12 г.

МУКОПЛАНТ ЕКСПЕКТОРАНТ С БРЪШЛЯН (MUCOPLANT COUGH SYROP IVI®). (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – сироп 15,4% във бутилки по 100, 200 и 250 ml (оп. по 1 бр. с мерителна чашка). ХД, съдържаща в 154 mg/ml сух екстракт от листата на бръшлян (*Hedera helix* L.). *Втечнява бронхиалния секрет*. Използва се като експекторант с *неизяснен механизъм при продуктивна (влажна) кашлица* у възрастни и деца над 2 г. (1) При възрастни деца над 12 г. се приема по 10 ml 3 пъти на ден. (2) При деца от 6 до 12 г. се назначава по 15 ml 3 пъти на ден. (3) При деца от 2 до 5 г. – по 7,5 ml 3 пъти дневно. Противопоказан при свръхчувствителност към растения от сем. Бръшлянови.

МУКОПЛАНТ СИРОП ОТ ТЕСНОЛИСТ ЖИЛОВЛЕК (Mucoplant Spitzwegerish Hustensaft®) (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – сироп 100 и 250 ml, съдържащ течен екстракт от стръкове на *Plantago lanceolata* (теснолист жировлек) с 20% етанол в стъклена бутилка (оп. по 1 бр.). ХД с подсладител глюкоза и фруктоза. БАВ на този екстракт са *фенилетаноиди и гликозиди*. Облекчава кашлица и други симптоми при *остри КГДП*. ЕД за деца от 2 до 6 г. е 2.5 ml; от 7 до 17 г. – 5 ml и *възрастни* (вкл. по време на бременност и лактация) – 15 ml. В тази ЕД продуктът се прилага орално през 2 до 3 h.

N-TI TUSS® („Екофарм Груп“ ЕООД). *Фитопродукт* на базата на Аюрведа под форма на сироп 100 ml (оп. 1 бр.) и капсули (оп. 20 бр.) с благоприятен симптоматичен ефект при различни видове кашлица. При деца от 1 до 6 г. се прилага сиропът в доза 3 пъти по 2,5 ml; дозата за възрастни 3 x 10 ml на ден. Капсулите се назначават както следва: деца от 6 до 10 г. – 1 капсула сутрин; деца от 10 до 14 г. – по 1 капсула 2 пъти на ден; от 14 до 18 г. и възрастни – по 1 капсула 2 до 3 пъти дневно. Приема се най-малко 5 дни.

PROSPAN® (ATC код: R05CA00) (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co.KG) – ефервесцентни таблетки 65 mg (оп. по 10 и 20 бр.); таблетки за смучене 26 mg (оп. по 10 и 20 бр.); сироп 0.7% във флакони от 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.); перорални капки 2% 20 ml във флакон (оп. 1 бр.). Проспан съдържа сух екстракт от листата на бръшлян (*Hedera helix*), богат на хедеросапонини (до 5%), рутин, скополамин, танини и други БАВ.

Показания: Остри или хронични бронхити, придружени от КГДП с кашлица.

Приложение: (1) *Шумящите таблетките* се разтварят предварително в 100–200 ml вода. На възрастни и деца над 12 г. те се назначават в доза 1 таблетка сутрин и ½ таблетка вечер. Вместо тях може да се използват таблетките за смучене (4 x 1 таблетка на ден). Те се оставят да се разтопят бавно в устата, след хранене (не трябва да се приемат в легнало положение). (2) *Сиропът* от 0.7% се предписва на деца от 6 до 11 г. по 2.5 ml 2 пъти на ден; от 2 до 5 г. – 2.5 ml 3 пъти на ден; от 6 до 9 г. – 5 ml 3 пъти на ден; над 10 г. и възрастни – 7.5 ml 3 пъти на ден. (3) *Пероралните 2% капки* се приемат при деца от 1 до 4 г. в доза 12 к 3 пъти на ден; от 4 до 9 г. – 16 к 3 пъти на ден; за деца над 10 г. и за възрастни – 24 к 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Лаксативен ефект. **Противопоказания:** Деца под 1 г. Не е абсолютно доказана безопасността на Prospan по време на бременност и кърмене.

PROSPAN LIQUID® (ATC код: R05CA00) (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG) – перорална течност с концентрация 7 mg/ml в сашета с вместимост 5 ml (оп. 21 бр.). В 1 саше се съдържат 35 mg *сух екстракт от бръшлян* (вж. по-горе Prospan). Препоръчаната доза Prospan liquid за възрастни и деца над 12 г. *при КГДП и хронични бронхити* е 3 x 1 саше на ден, а за деца от 6 до 11 г. е 2 x 1 саше дневно.

SINUPRET® (ATC код: R05CA10) (BIONORICA SE) – обвити таблетки (оп. по 50, 100, 200 и 500 бр.). Съдържат: корен от тинтява (*Gentianae radix*), цвят от иглика (*Primulae flos cum calycibus*), стрък от киселец (*Rumicis herba*), цвят от черен бъз (*Sambuci flos*), стрък от върбинка (*Verbenae herba*). Притежава секретолитично, противовъзпалително и антивирусно действие.

Показания: Остри и хронични възпаления на дихателните пътища и параназалните синуси.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. – по 2 обвити таблетки 3 пъти дневно; при деца от 6 до 12 г. – по 1 обвита таблетка 3 пъти дневно. Таблетките се поглъщат цели с малко течност. Препоръчителната продължителност на лечението е от 7 до 14 дни.

Нежелани реакции: Рядко – стомашни оплаквания (болка, повръщане), обрив, сърбеж, оток на лицето, задух.

SINUPRET® forte (ATC код: R05CA10) (BIONORICA SE) – обвити таблетки (оп. по 20, 50, 100 и 500 бр.). Съдържат: корен от тинтява (*Gentianae radix*), цвят от иглика (*Primulae flos cum calycibus*), стрък от киселец (*Rumicis herba*), цвят от черен бъз (*Sambuci flos*), стрък от върбинка (*Verbenae herba*).

Показания: Остри и хронични възпаления на дихателните пътища и параназалните синуси.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. – по 1 обвита таблетка 3 пъти дневно. Таблетките се поглъщат цели с малко течност. Препоръчителната продължителност на лечението е от 7 до 14 дни. Не се прилагат при деца под 12 г.

Нежелани реакции: Рядко – стомашни оплаквания (болка, повръщане), обрив, сърбеж, оток на лицето, задух.

TAVIPEC® (ATC код: R05CA00) (Montavit) – стомашно-устойчиви капсули 150 mg (оп. 30 бр.), съдържащи по 150 mg *Oleum Lavandulae*. Tavipec улеснява отделяне на гъстите бронхиални секрети. Има известен бронхоантисептичен ефект. Използва се като експекторанс и *помощно средство* към антиинфекциозната терапия на бронхити, бронхиектазии, синусити; кашлица у пушачи. Предписва се орално. Дозата за възрастни и деца над 12 г. е 150–300 mg 3 пъти на ден. Tavipec може да се приема по време на бременност и кърмене. Той съдържа 85% глицерол, който в по-високи дози може да предизвика гадене, оригване, цефалгия, алергични прояви, промяна на дъха (лавандуловото масло се ексхалира). При свръхчувствителност към препаратите използването му е противопоказано.

TUSPAN® (ATC код: R05CA12) – сироп 0,7% 120 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка). В 1 ml се съдържат 7 mg сух екстракт от листата на бръшлян. Фитоекспекторант, показан при продуктивна кашлица. На ПНВ, възрастни и деца над 12 г. се препоръчва в доза 3 x 15 ml дневно; деца от 6 до 12 г. – 2 x 10 ml дневно и деца от 2 до 5 г. 2 x 2,5 ml дневно.

TUSSAVIT® (ATC код: R05CA10) (Montavit GmbH) – сироп по 100, 125, 200 и 250 ml в бутилки (оп. по 1 бр.). В 100 ml се съдържат по 7,53 g *Extractum foliorum Thymi fluidum (1:1)* и *Extractum foliorum Plantaginis fluidum (1:1)*. Сроктът на годност на сиропа след първоначалното отваряне на бутилката е 4 седмици. ▲ Течните екстракти от листа на мащерка (*Folia Thymi*) и жiolвлек (*Folia Plantaginis*) имат муколитичен, отхрачващ и спазмолитичен ефект върху дихателните пътища. Освен това етеричното масло на мащерката проявява антисептичен ефект върху лигавицата на устната кухина, фаринкса и бронхите. На наличието на екстракт от жiolвлек се дължи противовъзпалителното и имуностимулиращо действие на продукта.

Показания: За облекчаване на кашлица при КГДП, стоматити, фарингити.

Приложение: Tussavit трябва да се приема орално поне 30 min преди или след хранене. На възрастни и деца над 12 г. Tussavit се назначава в ЕД 10 ml от 4 до 6 пъти на ден; деца от 4 до 12 г. – по 10 ml от 3 до 5 пъти на ден и деца от 2 до 4 г. – по 5 ml от 3 до 5 пъти дневно.

Противопоказания: Повишена чувствителност към основните компоненти или някое от помощните вещества (сукроза, натриев бензоат, глицерол, карамел Е 150, етанол), ЗД (поради високото съдържание на захар), алкохолизъм, деца под 2 г. Не е абсолютно доказана безопасността на Tussavit по време на бременност и кърмене.

UMCKALOR® (ATC код: R05CA00) (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG) – перорални капки по 20, 50 и 100 ml в бутилки (оп. по 1 бр.); филмирани таблетки 20 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ▲ Съдържа етанолов екстракт от корените на Южно-

Африканското растение пеларгонииум (*Pelargonium sidoides*). Притежава антибактериални, антивирусни и антиоксидантни свойства. Екстракти от корените на растението, повлияват мултирезистентни стафилококови щамове, микобактерии, грипен вирус А (N1N1, H3N2), парагрипни вируси, респираторни вируси, синцитиални вируси, короновириси, коксактивируси. Не повлияват обаче високопатогения грипен А щам H5N1, аденовируси и риновируси. В активните екстракти на *Pelargonium sidoides* присъстват значителни количества *галола киселина* и нейният метилов естер, притежаващи *имуномодулиращи свойства*.

Показания: Остри бронхити, тонзилофарингити и синусити, отити.

Приложение: (1) *Перорални капки* – при възрастни и деца над 12 г. се прилага по 30 к 3 пъти дневно. При деца от 6 до 12 г. – по 20 к 3 пъти дневно, а при деца от 1 до 5 г. – по 10 к 3 пъти дневно. (2) *Таблетки* – при възрастни и деца над 12 г. се прилагат 3 x 20 mg на ден. При деца от 6 до 12 г. – 2 x 20 mg на ден.

Нежелани реакции: Гастралгии, пирозис, гадене, диария, кръвене от венците или носа. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към екстракта; повишена склонност към кръвоизливи; комедикация с антиагреганти, антикоагуланти, фибринолитичи; тежко УБФ или УЧФ (поради липса на данни).

WELLNEO SALT PIPE® – *лула със солни кристали за инхалация* (оп. 1 бр.). Продуктът *представява БАД*. Съдържа кристали на натриев, калциев и магнезиев хлорид, извлечени от солната мина край гр. Прайд (Трансилвания). Тези кристали улесняват екскрецията на секрети и патогенни бактерии от бронхите. Облекчават дишането при заболявания на дихателната система (*астма, силна дразнеща кашлица, хъркане, хроничен бронхит и ринит, сенна хрема*). При свършване солните кристали се подменят с нови един път в годината, а лулата се почиства и дезинфекцира. За един ден се провеждат няколко инхалации с обща продължителност от 15 до 25 min.

R05CB Муколитици

ACETYLCYSTEINE – INN (АТС кодове: R05CB01 и V03AB23)

● **ACC®** (Sandoz d.d.) – ефервесцентни таблетки по 100, 200 и 600 mg (оп. по 20, 40, 50, 80 и 100 бр.). ● **ACC® 100** (Hexal AG) – гранули в сашета, съдържащи 100 mg ацетилцистеин, за приготвяне на перорален разтвор (оп. 20 бр.). ● **ACC® 200** (Hexal AG) – гранули в сашета, съдържащи 200 mg ацетилцистеин, за приготвяне на перорален разтвор (оп. 20 бр.). ● **ACC acute 200** (Hexal AG) – 200 mg прах за приготвяне на перорален разтвор (оп. 20 сашета). ● **ACC acute 600** (Hexal AG) – 600 mg прах за приготвяне на перорален разтвор (оп. по 6 и 10 сашета). ● **ACC Syrop** (Hexal AG) – перорален разтвор с концентрация 20 mg/ml във флакони по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **ACC Kid®** (Hexal AG) – прах за приготвяне на перорален разтвор с концентрация 20 mg/ml във флакони по 75 и 150 ml (оп. по 1 бр.). ● **AceCys®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – прах 200 mg за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 20 бр.). ● **AceCys acute®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – прах 600 mg за приготвяне на перорален разтвор в сашета (оп. 10 бр.). ● **Fluimucil® 200** (Анежелини Фарма България ЕООД) – гранули в сашета, съдържащи 200 mg ацетилцистеин, за приготвяне на перорален разтвор (оп. 10, 20 и 30 бр.). ● **Fluimucil® 600** (Анежелини Фарма България ЕООД) – ефервесцентни таблетки, съдържащи 600 mg ацетилцистеин (оп. 10, 20 и 30 бр.). ● **Mucosoft®** (Адифарм ЕАД) – 600 mg прах за перорален разтвор в сашета (оп. по 6 и 10 бр.). ▼ Ацетилцистеин се метаболизира *in vivo* до цистеин или се окислява до деацетилцистеин. ▲ Ацетилцистеин е производно на цистеина със свободна сулфхидрилна (SH-) група, която отваря (разкъсва) дисулфидните мостове на бронхиалния мукус и понижава неговия вискозитет. Значително изразена муколиза се установява при pH 7 и 9. Ацетилцистеин проявява и известна антиоксидантна активност.

Показания: Муковисцидоза, за лизиране на мукозни секрети при бронхити, трахеобронхити, пневмонии, белодробни усложнения след операции, за диагностично изследване на бронхите; *остра парацетамолова интоксикация*. Едва през последните години се установи и предотвратяващия екзацербациите ефект на acetylcysteine при болни с ХОББ.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: *Орално* се прилагат таблетките и гранулите, след като предварително се разтворят в 150 ml вода. Дозата за възрастни и деца над 6 г. е 200 mg от 2 до 3 пъти на ден. Препаратите Fluimucil® 600 и AceCys acute 600 се прилагат на възрастни в доза 1 таблетка дневно. Продължителността на лечението при остри състояния е от 5 до 10 дни, а при хронични състояния (муковисцидоза) – 1 до 2 мес.

Нежелани реакции: Повдигане, ринит, стоматит, бронхоспазм (по-чести у пациенти с бронхиална астма), анафилактични реакции. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към ацетилцистеин, деца под 2 г., кърмене.

AMBROXOL – INN (АТС код: R05CB06)

● **Ambixol®** (Софарма АД) – сироп 15 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Ambrex®** (Нобел Фарма ООД) – сироп 15 mg/5 ml във флакони по 100 ml; сироп 30 mg/5 ml във флакони по 150 ml с мерителна чашка (оп. 1 бр.). ● **Ambrin®** („Чайкафарма“ АД) – ефервесцентни таблетки 30 mg (оп. 20 бр.). ● **Ambro®** (Hexal AG) – таблетки 30 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.); сироп 15 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Ambroxol®** (Aliud Pharma GmbH&Co.KG) – капсули с удължено освобождаване 75 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Ambroxol R®** (Aliud Pharma GmbH) – капсули с удължено освобождаване 75 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ● **Ambroxol Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – сироп 15 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Ambroxol AL®** (Aliud Pharma GmbH) – сироп с концентрация 15 mg/5 ml във флакони по 100 и 250 ml (оп. по 1 бр.). ● **Ambroxol hydrochloride Fontane®** (Fontane Pharma GmbH) – перорален разтвор с концентрация 15 mg/5ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Flavamed®** (Berlin-Chemie AG) – перорален разтвор 15 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml (оп. по 1 бр.); ефервесцентни таблетки 60 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Flavamed Cough Tablets®** (Berlin-Chemie AG) – таблетки против кашлица 30 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ● **Flavamed effervescent tablets®** (Berlin-Chemie AG) – шумящи таблетки 60 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Flavamed Forte®** (Fontane Pharma GmbH) – перорален разтвор с концентрация 30

mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Flavamed Max**[®] (Berlin-Chemie AG) – перорален разтвор с концентрация 30 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Gogolox**[®] (Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GbmH) – перорален дозиращ спрей 5% по 13 и 25 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). При 1 впръскване (0.2 ml) се освобождават 10 mg амброксол. МДД за възрастни 12 впръсквания. ● **Grippostad Ambro**[®] (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 30 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Mucoangin**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – таблетки за смучене 20 mg (оп. по 3, 10, 20 и 50 бр.). ● **Mucolisin**[®] („Актавис“ ЕАД) – сиропи с концентрация 15 mg/5 ml или 30 mg/5 ml във флакони по 100 ml с мерителна чашка от 5 ml (оп. по 1 бр.). ● **Mucosolvan**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – таблетки 30 mg (оп. 20 бр.); сироп с концентрация 30 mg/5 ml в стъклен флакон 100 ml (оп. 1 бр.); сироп с концентрация 15 mg/5 ml в стъклен флакон 100 ml (оп. 1 бр.); пастили 15 mg (оп. по 10 и 20). ● **Mucosolvan Max**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули с удължено освобождаване 75 mg (оп. по 10, 20, 50 и 100). ● **Mucosin Zentiva** (Zentiva a. s.) – таблетки 30 mg (оп. 20 бр.). ● **Neo-bronchol** (Divapharma GmbH) – таблетки за смучене 15 mg (оп. 20 бр.). ● **Solvolan**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 30 mg (оп. 20 бр.); сироп с концентрация 15 mg/5 ml във флакони по 100 ml с дозираща лъжичка (оп. 1 бр.). ▲ Представява фармакологично активен метаболит на бромхексин. Повишава активността на серомукоидните бронхиални жлези, пневмоцитите и цилиарния епител. Нормализира физикохимичните свойства на бронхиалния секрет. Стимулира образуването и секрецията на сърфактанти и подобрява активността на ресничестия епител в бронхите. Подобрява вентилацията на дисталните части на белите дробове. Улеснява отхрачването, намалява задуха и облекчава дишането.

Показания: Респираторни заболявания, протичащи с кашлица и експекторация на вискозен бронхиален секрет, като остър трахеобронхит, изострени хронични бронхопневмонии, хроничен бронхит, бронхиална астма.

Приложение: На възрастни и деца над 14 г. амброксол се предписва *орално* по 15 или 30 mg/8 h. *Сиропите с концентрация 30 mg/5 ml* се предписват на деца в следните дози: от 6 до 14 г. – по 5 ml сироп/8 h; 3 до 5 г. – 2,5 ml/8 h и 1 до 2 г. – 2,5 ml/12 h. *Сиропите с концентрация 15 mg/5 ml* при възрастни и деца над 12 г. се назначават в доза 30 mg (10 ml сироп = 2 чаени лъжички) 3 пъти дневно през първите 2–3 дни, след което дозата може да бъде намалена на половина (5 ml 3 пъти дневно). За деца от 6 до 12 г. дозата е 5 ml 2–3 пъти дневно; от 2 до 6 г. – 2,5 ml 3 пъти дневно; от 1 до 2 г. – по 2,5 ml 2 пъти дневно. На възрастни и деца над 12 г. *капсулите амброксол с удължено освобождаване* се прилагат в доза 75 mg (= 1 капсула) един път на ден. Лекарствените продукти, съдържащи амброксол, не трябва да се прилагат по-дълго от 5 дни, освен ако това не е изрично указано от лекуващия лекар. На възрастни и деца над 12 г. *пероралният амброксолов аерозол* се назначава през първите 2–3 дни от лечението по 3 до 4 впръсквания 3 пъти на ден. МДД е 12 впръсквания. ПД обикновено е 2 впръсквания 3 пъти на ден. Обемът на всяко впръскване е 0,2 ml, а ЕД – 10 mg.

Взаимодействия: Едновременната употреба на амброксол и антибиотици (амоксцилин, цефуросим, еритромицин*, доксицилин) води до повишаване на концентрацията на антибиотика в белодробната тъкан. Не се препоръчва едновременната употреба на амброксол с лекарства, потискащи кашлицата, а също и на деца под 12 мес.

Нежелани реакции: Повръщане, диария, диспепсия, главоболие, хипотензия (при предозиране). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, тежки УЧФ и/или УБФ, първите три гестационни месеца, кърмене, вродена фруктозна непоносимост (за сиропите амброксол, съдържащи сорбитол).

BROMHEXINE – INN (АТС код: R05CB02)

● **Bromhexin Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – обвити таблетки по 4 mg (оп. 40 бр.); таблетки 8 mg (оп. 20 и 40 бр.). ● **Bromhexin Sopharma**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор 2 mg/ ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); сироп с концентрация 4 mg/5 ml във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). ▲ Бромхексин е производно на цистеина. Муколитичният му ефект се дължи на *деполимеризиране на мукополизахаридните вериги на бронхиалния секрет до гликопротеини*, в резултат на което техният вискозитет намалява.

Показания: Хронични бронхити, пневмокониоза, бронхиектазии.

Приложение: (1) На *възрастни* орално се прилага по 8 mg (1 таблетка или 4 ml 0,2% разтвор) 3 пъти на ден. Разтворът може да се инхалира след разреждане с дестилирана вода в съотношение 1:1 в доза 2 ml 2–3 пъти на ден. При тежки случаи препаратът се инжектира *подкожно или мускулно* по 4 mg 1–3 пъти на ден. (2) При *деца* се използват сиропите с концентрация 0,2%, респ. 2 mg/ml. Те се предписват *орално* 3 пъти на ден в следните ЕД: до 12 мес. – по 10 k; от 2 до 5 г. – по 20 k; от 6 до 10 г. – по 2 ml; над 10 г. – по 4 ml или по 2 обвити таблетки от 4 mg.

Взаимодействия: Бромхексин не се прилага едновременно с лекарства, потискащи кашличния рефлекс поради потенциалния риск от натрупване на голямо количество бронхиален секрет в бронхите. Едновременното прилагане с антибиотици води до по-доброто им проникване в белия дроб и значително повишава концентрацията на антибиотика в бронхиалния секрет. Бромхексин може да се прилага едновременно с бронходилататори или със СС лекарства.

Нежелани реакции: СЧ разстройства и изпотяване с преходен характер; кожни обриви, ринит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бромхексин; бременност, лактация.

CARBOCISTEINE – INN (АТС код: R05CB03)

● **Fluditec**[®] (Laboratoire Innotech International) – сироп с концентрация 2% и 5% в стъклени бутилки по 125 ml с градуирана мерителна чашка от 20 ml (оп. 1 по бр.). ● **Humexcough Adults**[®] (Laboratoires URGO) – сироп за възрастни 5% 125 ml в стъклени бутилки с градуирана мерителна чашка (оп. 1 бр.). ● **Humexcough Children**[®] (Laboratoires URGO) – сироп 2% за деца в стъклени бутилки 125 ml с градуирана мерителна чашка (оп. 1 бр.). ▼ Карбоцистеин се резорбира бързо след орално приложение, но има ниска бионаличност. Неговата МПК се достига след около 2 h. Елиминационният му полуживот е 2 h. Екскретира се предимно с урината. ▲ Той намалява вискозитета на бронхиалния секрет, като разрушава дисулфидните връзки в гликопротеините. Така облекчава и улеснява експекторацията.

Показания: Респираторни нарушения със затруднена експекторация.

Приложение: (1) възрастни се предписва по 750 mg (= 5% 15 ml, респ. 1 супена лъжица) карбоцистеин 3 пъти на ден. (2) При деца над 15 г. карбоцистеин се предписва по 750 mg (= 5% 15 ml, респ. 1 супена лъжица) карбоцистеин 3 пъти на ден; при деца от 6 до 14 г. – по 100 mg (= 5 ml) 3 пъти на ден и от 2 до 5 г. – по 100 mg 2 пъти на ден. Лечението не трябва да продължава повече от 5 дни.

Нежелани реакции: Повдигане, гастралгия, диария, контактен дерматит, уртикария, понякога – бронхоспазм.
Противопоказания: Реакции на повишена чувствителност към препаратите или неговите съставки; деца под 2 г.

DORNASE ALFA – INN (ATC код: R05CB13)

● **Pulmozyme®** (Рош България ЕООД) – разтвор за инхалиране в ампули 2500 U/2,5 ml (оп. по 6 и 30 бр.). Съдържа човешка рекомбинантна деоксирибонуклеаза (1000 U/ml, респ. 1 mg/ml). ▲ Храчките на болни с кистична фиброза (муковисцидоза) съдържат голямо количество гликопротеини и извънклетъчна ДНК, която произхожда главно от дегенерирани неутрофили във връзка с инфекция на дихателните пътища. Рекомбинантната човешка деоксирибонуклеаза, приложена per inhalationem, разгражда ДНК и намалява вискозно-еластичните свойства на храчките при тези болни. Комбинирането на ензимни препарати с АБС при болни с остър белодробен абсцес повишава чувствителността на микробната флора на бронхиалното дърво към тях.

Показания: Белодробна муковисцидоза (кистозна фиброза).

Рискова категория за бременността: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Инхалира се с помощта на небулизатор в доза 2500 U.

Нежелани реакции: Фарингит, ларингит, влошаване на дишането поради засилване на експекторацията. При използване на протеолитични ензими съществува риск от развитие на алергични реакции.

Противопоказания: Свръхчувствителност към деоксирибонуклеаза, кърмене.

EPRAZINONE – INN (ATC код: R05CB04)

● **Mukolen®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – обвити таблетки 50 mg (оп. 20 бр.). ▲ Епразинонът има около 80% орална бионаличност. МПК се достига след 1 h. Метаболизира се в черния дроб и се екскретира с урината и по-малко с жлъчката. ▲ Препаратът има подобно на бромхексин (вж. по-горе) муколитично действие.

Показания: Кашлица, свързана с КГДП; пневмония, бронхиална астма, хронични бронхити.

Приложение: На възрастни и деца над 12 г. епразинон се предписва орално в доза от 50 до 100 mg 2–3 пъти дневно, а при деца от 6 до 12 г. – по 50 mg 2 пъти дневно.

Взаимодействия: Епразинонът може да потенцира действието на сънотворните средства.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, парене в епигастриума; обриви, отпадналост, световъртеж, главоболие, тахикардия, тромбоцитопения и метхемоглобинемия. **Противопоказания:** Бременност, лактация.

ERDOSTEINE – INN (ATC код: R05CB15)

● **Erdomed®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – капсули по 150 и 300 mg (оп. по 10 и 20 бр.); прах 225 mg за перорален разтвор в сашета (оп. 20 бр.); прах 50 g, за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 25 mg/ml в стъклен флакон с обем 100 ml (оп. 1 бр.). ▲ Ердостеин намалява вискозитета на бронхиалния секрет, втечнява бронхиалния мукус, улеснява отхрачването и облекчава диспнеята. Освен това повишава концентрацията на IgA и улеснява проникването на антибиотиците в бронхиалния секрет. Ердостеин инхибира образуването на свободни радикали и действа като антиоксидант.

Показания: Бронхити, бронхиална астма, бронхиектазии.

Приложение: При възрастни ердостеин се прилага орално в доза от 150 до 300 mg 2–3 пъти дневно. МДД за възрастни 900 mg. ДД за деца над 3 г. е 10 mg/kg т.м., разделена в 2–3 приема.

Взаимодействия: Ердостеин може да се прилага едновременно с противомикробни лекарства, бронходилататори, антитусивни средства.

Нежелани реакции: Епигастралгия, гадене, диария, главоболие. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ердостеин; чернодробна цироза, фенилкетонурия, бременност, лактация, деца с т.м. под 15 kg.

MANNITOL – INN (ATC код: R05CB16)

● **Bronchitol®** (Pohl-Boskamp GmbH & Co) – прах за инхалации 40 mg в капсули с инхалатор. Показан за лечение на кистична фиброза у възрастни. Терапията започва под наблюдение на алерголог и средства за дихателна реанимация: отначало се инхалират 400 mg манитол (респ. съдържанието на 10 капсули) два пъти на ден, сутрин и вечер (вечерната доза се инхалира 2–3 h преди лягане). Пациенти, показали хиперреактивност към лекарствения продукт, не трябва да бъдат лекувани с него. На пациенти, подложени на комбинирана фармакотерапия, се препоръчва: (1) Бронходилататор; (2) Bronchitol; (3) Физиотерапия; (4) Dornase alfa; (5) Инхалиране на антибиотик. Основните НЛР включват: кашлица, бронхоспазм, хемоптоз, алергични прояви.

MYRTOL (ATC код: R05CB00)

● **GeloMyrtol®** (Pohl-Boskamp GmbH & Co) – стомашно-устойчиви капсули, съдържащи 120 mg стандартизиран Myrtol (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **GeloMyrtol forte®** (Pohl-Boskamp GmbH & Co) – стомашно-устойчиви капсули, съдържащи 300 mg стандартизиран Myrtol (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▼ Двата продукта имат бърза и пълна чревна резорбция. Метаболизират се бързо в черния дроб и се елиминират с урината. ▲ Миртол има секретолитичен и секретомоторен ефект. Втечнява и засилва отделянето на гъстите бронхиални секрети. Във високи дози действа противовъзпалително, антиалергично, имуномодулиращо, спазмолитично и съдоразширяващо.

Показания: Бронхити и синусити.

Приложение: При остри възпалителни заболявания на *възрастни* препаратът се предписва в доза 2 капсули 4 до 5 пъти дневно, а при хронични – по 2 капсули 30 min преди хранене 3 пъти дневно. При хроничен бронхит се препоръчва още по 2 капсули допълнително вечер преди лягане. На деца от 4 до 10 г. се предписва в доза 120 mg 1 до 5 пъти на ден, а на 10 г. – 2 капсули 4 или 5 пъти дневно.

Нежелани реакции: Повдигане, гастралгия, флатуленция, диария; кожни обриви, оток на лицето, задух, нарушения в кръвообращението. Възможно раздвигане на налични камъни в бъбреците и жлъчката. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лекарствените продукти.

R05D Антитусивни лекарства

R05DA Опиатни алкалоиди и техни производни

CODEINE* – INN (АТС код: R05DA04). Представлява слаб μ/δ -агонист. Около 10% от приетата доза се превръща в морфин. Сравнени по сила, кодеиновите ефекти са равни на около 10% от тези на морфина. За разлика от последния при предозиране кодеинът предизвиква възбуда. Той по-рядко води до зависимост. Показан е при *суха кашлица* в доза 10–20 mg 1 до 3 пъти на ден. Влиза в състава на *комбинирани аналгетични препарати* – Codterpin* (не е в наличност), Paracofdal®, Paracodamol®, Sedalgin neo®, Solpadeine® и др. Около 10% от населението е резистентно към кодеин, поради липса на деметилащ ензим, превръщаш го в морфин.

DEXTROMETHORPHAN – INN (АТС код: R05DA09)

● **Humexdry Adults®** (Lab. URGO) – сироп с концентрация 1,33 mg/ml във флакони по 200 ml (оп. 1 бр.). ● **Humexdry Children®** (Lab. URGO) – сироп с концентрация 1 mg/ml във флакони по 125 ml (оп. 1 бр.). ● **Demephan®** („Актавис“ ЕАД) – сироп с концентрация 3,42 mg/ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.). ● **Stopex®** (Walmark a.s.) – таблетки 30 mg (оп. 30 бр.). ● **Stopex Junior®** (Walmark a.s.) – таблетки 15 mg (оп. 30 бр.). ▲ Декстрометорфан е *derivat на метилморфина (кодеин)*, което се прилага повече от 40 г. През последните години продължава да бъде едно от най-широко използваните средства за лечение на кашлица, свързана с инфекции на ГДП. Контролира и *потиска кашличния рефлекс чрез пряко действие върху центъра на кашлицата*. Няма изразена аналгетична и седативна активност, но засилва аналгезията, предизвикана от опиоидни аналгетици и НСПВС. Намалява морфиновата толерантност и улеснява отвикването от хероин. В терапевтични дози не потиска дишането и активността на ресничките на дихателния епител. Не предразполага към развитие на зависимост. Налоксон антагонизира антитусивния ефект на кодеина, но не и на декстрометорфан, което показва различния му механизъм на действие

Показания: Суха кашлица при бронхит.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: На деца от 2 до 6 г. декстрометорфан се прилага орално в доза от 2,5 до 7,5 mg през 4–8 h (МДД 30 mg); деца от 6 до 12 г. – по 5–10 mg през 6 до 8 h (МДД 60 mg); деца над 12 г. и *възрастни* – по 10–20 mg през 4 h или по 30 mg през 6–8 h (МДД 120 mg).

Нежелани реакции: Замайност, отпадналост, сънливост, повдигане. При предозиране като антидот се използва налоксон. **Противопоказания:** Бронхиална астма, спастичен бронхит; комедикация с MAOI, метилдопа, резерпин, алкохол.

EXTRACTUM LICHNI ISLANDICAE FLUIDUM

● **Isla-Cassis®** (Engelhard Arzneimittel) – пастили 80 mg с вкус на касис (оп. по 10 и 30 бр.). Като помощно вещество съдържа витамин C. ● **Isla-Mint®** (Engelhard Arzneimittel) – пастили 100 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Isla-Moos®** (Engelhard Arzneimittel) – пастили 80 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Течен екстракт от исландски лишей. Терапевтичният ефект се дължи на наличието на лихнени и изолихнени, фумарова киселина, полизахариди и други БАВ, осигуряващи локална протекция на лигавицата на ГДП и проявяващи противовъзпалителен и известен имуностимулиращ ефект.

Показания: КГДП, придружен от суха кашлица и пресипналост на гласа; умора на гласните връзки при певци, учители, лектори и говорители; пресъхване на лигавицата на ГДП от сух въздух в затворени помещения особено през лятото; спортване и др.

Приложение: Препоръчва се да се смучат бавно по 1–2 пастили през 2 до 3 h. Лечението може да продължи от 4 до 21 дни.

Противопоказания: Поради съдържанието на ментол Isla-Mint е неподходящ за деца под 5 г.

R05DB Други противокашлични средства

BUTAMIRATE – INN (АТС код: R05DB13)

● **Bronchetamin** (Actavis Group PTC ehf) – 7,5 mg/5 ml сироп във флакони по 200 ml (оп. 1 бр.). ● **Sinecod®** (Novartis Consumer Health GmbH) – перорални капки за деца с концентрация 5 mg/ml във флакони по 20 ml и сироп 15 mg/ml във флакони по 200 ml с мерителна лъжичка (оп. по 1 бр.); таблетки 50 mg с удължено освобождаване в картонена кутия (оп. 10 бр.). ▼ Бутамират има $t_{1/2}$ 6 h и СПП 95%. ▲ Той и метаболитите му *потискат пряко центъра на кашлицата*, но за

разлика от кодеина не влияят върху дихателния център и не предизвикват зависимост. Бутамират проявява умерен бронходилатиращ, отхрачващ и противовъзпалителен ефект.

Показания: Суха кашлица с различен произход, вкл. за пред- и постоперативно потискане на кашличния рефлекс при хирургични операции и бронхоскопия; коклюш.

Приложение: ① На възрастни таблетките се предписва от 50 до 100 mg 2 до 3 пъти на ден. При деца над 12 г. се назначава в доза 50 mg (1 таблетка) 1 – 2 пъти на ден. ② Капките за орално приложение Sinecod (4 mg/5 ml) се дозират на бебета от 2 до 12 месеца – по 10 к 4 пъти на ден; деца от 2 до 3 г. – 15 к/6 h; над 3 г. – по 25 к 4 пъти дневно. ③ Сиропът (1,5 mg/ml) е предназначен за деца над 3 г. и се дозира по следния начин: от 3 до 6 г. – по 1 чаена лъжичка/8 h; от 7 до 12 г. – по 2 чаени лъжички/8 h и над 12 г. – 1 супена лъжица/8 h; възрастни – по 1 супена лъжица 4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Гадене, диария, световъртеж, хипотензия, кожни обриви; при предозиране – зачервяване на лицето. **Противопоказания:** Първите три гестационни месеца, свръхчувствителност към бутамират.

GLAUCINE (ATC код: R05DA00)

● **Glauvent®** (Sopharma AD) (не в наличност) – обвити таблетки по 10 и 40 mg (оп. по 20 бр.), съдържащи алкалоида глауцин, изолиран от жълтия блатен мак – *Glauconum flavum* Cratz от сем. Papaveraceae и от *Dicentra* spp. и *Corida* spp. от сем. Fumariaceae. ▲ Глауцинът *потиска центъра на кашлицата* без да влияе върху дихателния център. За разлика от кодеина не повлиява стомашната моторика и не действа обстипиращо. При деаферентирани и децеребрирани котки глауцинът дори засилва спонтанните разряди на п. phrenicus, докато кодеинът ги намалява, което показва различно място на действие на тези алкалоиди. Глауцинът има и спазмолитично действие. Инхибира избирателно едната от двете форми на Ca^{2+} -независимата фосфодиестераза от тип IV (ролипрам-чувствителната cAMP-фосфодиестераза) за разлика от папаверина, който инхибира всички фосфодиестерази. Глауцинът има неселективен блокиращ ефект върху α_1 - и α_2 -адреноергичните рецептори. Доказано е наличие на противовъзпалителна и антиалергична активност на D-глауцина, който инхибира освобождаването на хистамин, предизвикано от съединението 48/80 от перитонеални мастоцити на плъх. Глауцинът действа като сквинджър на хидроксилни радикали при деградацията на декарбоксилазата от Fe^{3+} -EDTA + H_2O_2 .

Показания: Симптоматично – при суха кашлица, свързана със заболявания на белия дроб и ГДП.

Приложение: На възрастни се предписва по 40 mg орално 3 пъти на ден *след хранене*. МЕД глауцин за възрастни е 80 mg, а МДД – 240 mg. На деца над 4 години глауцинът се предписва орално по 10 mg *след хранене* 2–3 пъти на ден.

Поради неселективния си *алфа-адренолитичен ефект* глауцинът трябва да се прилага много внимателно на пациенти с артериална хипотония, поради потенциален колаптичен риск.

Нежелани реакции (свързани най-често с предозиране): Отпадналост, замаяност, световъртеж, артериална хипотензия, гадене, повръщане. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към глауцин; ОМИ, артериална хипотония; влажна кашлица; деца под 4 г., бременност, кърмене.

PENTOXYVERINE – INN (ATC код: R05DB05)

● **Pentoxifylin PharOS®** (PharOS-Pharmaceutical Oriented Services Ltd) – перорален разтвор с концентрация 2,13 mg/ml в бутилка от 100 ml (оп. 1 бр.). ▲ Пентоксиферин понижава свръхстимулацията на центъра на кашлицата и нормализира неговото функциониране. Оказва също лек локален анестетичен ефект върху езика и фаринкса. Антитусивният му ефект се проявява 10 до 20 min след орално приемане и продължава от 4 до 6 h. Пентоксиферин притежава също слаб бронходилатативен и известен атропиноподобен ефект. МДД е 90 ml (= 120 mg пентоксиферин).

Показания: При деца ≥ 6 г. и възрастни за симптоматично лечение на суха кашлица.

Приложение: (1) ЕД орална доза за деца на възраст от 6 до 15 г. е съответно: а) с т.м. 20 до 26 kg – 5 ml; б) 27 до 45 kg – 7.5 ml; в) 46 до 60 kg – 15 ml. (2) Деца > 15 г. и възрастни – 15 ml. ЕД се прилага 3 до 4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Безпокойство, халюцинации, обърканост, хипотония, гърчове (при малки деца), замъглен визус, апнея, задух, потискане на дишането (главно при малки деца), диария, болки в горната част на корема, повръщане, диария, сърбеж, уртикария, дерматит, левкопения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към пентоксиферин, дихателна недостатъчност, потискане на ЦНС, ЧН, бременност, кърмене, деца < 6 г.

R05DB Други антитусивни препарати

PRENOXIDIAZINE – INN (ATC код: R05DB18)

● **Libexin®** (Санофи – Авентис България ЕООД) – таблетки 100 mg (оп. 20 бр.). ▲ Има бронхоспазмолитичен, местен анестетичен и известен противовъзпалителен ефект.

Показания: КГДП, бронхит, бронхопневмония, бронхиална астма, белодробен емфизем, подготовка за бронхоскопия и бронхография.

Приложение: На възрастни се назначава от 100 до 200 mg 3–4 пъти на ден, а при деца – 25–50 mg орално 2–4 пъти на ден. При подготовка на болни за бронхоскопия или бронхография либексинът се приема 60 min преди манипулацията в доза 1–3 mg/kg в комбинация с атропин.

Противопоказания: В постоперативния период след инхалационна наркоза.

R05F Антитусивни лекарства и експекторанти, комбинации

R05FA Други антитусивни средства и експекторанти

BRONCHOVITAL KIDS® (Мирта Медикус) – сироп 200 ml в бутилка (оп. 1 бр.). Представява ХД, съдържаща *екстракти от стръкове* на мащерка (21%), великденче (16%), теснолист жировек (16%), коприва (15%) и пълзящ очиболец; *екстракт* от корените на кръвен здравец (11%) и цветовете на черен бяз (9%); лизин 90 mg, калциев аскорбат 90 mg и цинков цитрат 24 mg. Подпомага разреждането и почистването на бронхиалните секрети. Стимулира имунната функция. Включва се в комплексната терапия на КГДП като помощно средство. На деца от 2 до 6 г. се препоръчва в доза 2,5 ml 1 до 3 пъти на ден орално; от 6 до 12 г. – 5 ml 1 до 3 пъти на ден; деца над 12 г. и възрастни – 10 ml 3 пъти на ден.

DIMEX® (АТС кодове: R05FB01 и R06AA52) (Софарма АД) – сироп 125 ml в тъмнокафява стъклена бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка). В 5 ml (= 1 чаена лъжичка) се съдържат 9,96 mg дифенхидрамин (H₁-блокатор) и 99,60 mg амониев хлорид. ▲ Препаратът има антитусивно, бронхолитично, секретолитично и антисептично действие.

Показания: Симптоматично средство при дразнеща и спастична кашлица от различен произход при заболявания на респираторния тракт.

Приложение: На деца от 6 до 8 г. Dimex се назначава *орално* от 2,5–5 ml 3 до 4 пъти на ден; от 9 до 14 г. – по 5 ml 3 до 4 пъти дневно; деца >14 г. и възрастни – от 5 до 10 ml 3–4 пъти дневно.

Нежелани реакции: Сънливост, отпадналост, замаяност, ксеростомия, повдигане, обстипация. **Противопоказания:** Глаукома, хиперплазия или аденом на простатата, стеноза на уретрата, тежка БН, повишена чувствителност към някоя от съставките на Dimex.

GLAUCIE & EPHEDRINE (АТС код: R05FA02)

●**Broncholytin®** (Софарма АД) – прах за приготвяне на сироп в сашета (оп. 50 бр.); сироп 125 ml във флакони (оп. 1 бр.). В 1 саше има 17,2 mg *глауцин* и 13,8 mg *ефедрин*, в 5 ml сироп има 5 mg Glauicine и 4 mg Ephedrine. ●**Bronchocin®** („Активис“ ЕАД) – сироп 125 ml във флакони (оп. 1 бр.). В 5 ml сироп има 5 mg глауцин и 4 mg ефедрин. ●**Bronchoton®** (ВетПром АД) – сироп 125 ml във флакони (оп. 1 бр.). В 5 ml сироп има 5.75 mg *глауцин* и 4.6 mg *ефедрин*.

Показания: Бронхит, трахеобронхит, спастичен и астматичен бронхит, бронхиална астма, коклюш.

Приложение: Съдържанието на 1 саше се разтваря в половин до 1 чаша вода и се приема еднократно. При деца над 10 г. и възрастни Broncholytin се предписва по 1 саше 3–4 пъти на ден. При деца от 3 до 10 г. – по 1 мерителна лъжичка (= 5 ml) 3 пъти дневно; деца над 10 г. – по 2 мерителни лъжички (10 ml) 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Възбуда, слаб тремор, тахикардия, изпотяване.

HERBITUSSIN Първа помощ® (US Pharmacia) – сироп за деца с вкус на портокал 120 ml в бутилка (оп. 1 бр.). ХД. В 5 ml сироп се съдържат: стандартизиран екстракт от корен на африканското растение *Pelagronium sidoides* – 19.7 mg, витамин С – 17.8 mg и пчелен мед – 867 mg. ▲ *Активните съставки* на екстракта от африкански пелагониум са *феноли, флавоноиди, танини*, кумарини, сескитерпени. Те оказват *имуностимулиращ и противомикробен ефект*. Показан е при бонхит, синусит, хрема, фарингит, кашлица, простуда, грип. При деца над 3 г. се приема в доза 5 ml 3 пъти на ден, деца от 7 г. до 12 г. – 5 ml 3 пъти на ден; деца над 12 г. и възрастни – 7.5 ml 3 пъти на ден.

TUSSIROL® (АТС код: R05FA02) („Активис“ ЕАД) – сироп 140 ml (оп. 1 бр.). Сиропът съдържа 0,2% Ephedrine, 0,08% Aethylmorphine и 10% Extractum Thymi fluidum. Прилага се при спастична кашлица, остри бронхити, трахеобронхити, коклюш в доза 1 супена лъжица/8 h на *възрастни*, а на *деца* от 6 до 14 г. – от ½ до 1 чаена лъжичка 2 до 3 пъти на ден.

R05X Други препарати, прилагани при простуда и кашлица

OLYTABS® (АТС код: R05X000) (Diapharm GmbH & Co. KG) – филмирани таблетки (оп. по 10, 12, 20 и 24 бр.). ▲ Всяка таблетка съдържа: ибупрофен (НСПВЛ) – 200 mg и псевдоефедрин (алфа-адреномиметик) – 30 mg.

Показания: Облекчаване на назална конгестия, главоболие и и/или фебрилитет, свързани с остър вирусен риносинусит при деца над 15 г. и възрастни.

Приложение: Препоръчаната доза е 1 таблетка през 6 h (ако е нужно). При по-тежки случаи се приемат по 2 таблетки през 6 h. МДД е 6 таблетки (еквивалентни на 1200 mg ибупрофен и 180 mg псевдоефедрин).

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките, АХ, ИБС, умерено до тежко УБФ, тежко УЧФ, деца под 15 г., бременност, лактация, анамнеза за СЧ кръвене, пептична язва, мозъчно-съдово кръвене, закрито-ъгълна глаукома, миокарден инфаркт, системен еритематоден лупус, комедикация с МАОИ през последните 14 дни, комедикация с назални деконгестанти (нафазолин, оксиметазолин и др.), анамнеза за припадъци.

SINUPRET extract® (АТС код: R05X000) (Bionorica SE) – обвити таблетки (оп. по 20 и 40 бр.). В 1 таблетка се съдържат сух екстракт 160 mg, получен от: корен на тинтява, цвят от иглика, стрък от киселец, цвят от черен бяз и стрък от върбинка. Екстрахиращи агенти са 51% етанол и вода.

Показания: Остър неусложнен риносинусит при *възрастни*.

Приложение: По 1 таблетка с чаша вода 3 пъти дневно.

Взаимодействия: Не са провеждани такива изследвания.

Нежелани реакции: Гадене, метеоризъм, диария, ксеростомия, гастралгия; екзантем, еритем, кожен или конюнктивален пруритус, много рядко – диспнея, ангиоедем; замаяност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, пептична язва, пациенти < 18 г. (поради липса на данни), кърмене.

TYLOFEN HOT® (АТС код: R05X000) (Нобелфарма ЕООД) – прах за перорална суспензия в сашета (оп. по 6 и 12 бр.), съдържащи 500 mg парацетамол (антипиретичен аналгетик), 4 mg хлорфенирамин (H₁-блокатор от първо поколение) и 10 mg фенилефрин (алфа-адреномиметик).

Показания: Хрема, кихане, пирексия, лека до умерена болка от различен произход при простуда и др.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. съдържанието на 1 саше Тайлофен Хот се суспензира в около 160 ml топла вода и се изпива веднага, без изчакаване. Следващият прием може да се осъществи най-рано след 6 h. МДД е 4 сашета.

Противопоказания: Свръхчувствителност към парацетамол, хлорфенирамин или фенилефрин; ЗД, тежки СС, бъбречни или чернодробни нарушения; комедикация с МАОИ, ако тяхното приемане не е спряно ≥ 14 дни по-рано.

VICS SYMPTOMED COMPLETE® (АТС код: R05X000) (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за перорална суспензия в ламинирани сашета, съдържащи 500 mg парацетамол, 200 mg *гвайфеназин* и 10 mg фенилефрин (оп. по 5 и 10 бр.).

Показания: Краткосрочно (2 до 3 дни) облекчаване при КГДП, грип, фебрилитет, хрема, кашлица.

Приложение: На възрастни деца над 12 г. се препоръчва е доза 1 саше през 4 до 6 h. Съдържимото на сашето се разтваря в около 250 ml топла вода и веднага се изпива. МДД – 4 сашета.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките, АХ, ИБС, умерено до тежко УБФ, тежко УЧФ, деца под 12 г.

R06 АНТИХИСТАМИННИ ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

☞ Блокерите на H₁-рецепторите избирателно потискат H₁-ефектите на хистамина. Много от тях проявяват и известна атропиноподобна активност. Предимства на H₁-блокери от II поколение е тяхната значително по-слаба атропиноподобна и седативна активност. H₁-блокери от III поколение имат дълъг плазмен полуживот, позволяващ ДД да се прилага 1 път на ден. Липидоразтворимостта им е слаба и те не преминават ХЕБ, поради което нямат седативен ефект и не нарушава концентрацията на вниманието дори при шофиране и работа с машини без опора. Не притежават М-холинолитичен ефект. Някои автори обединяват препаратите от II и III поколение в едно поколение.

Таблица R1. Ефекти, свързани с активиране на H₁- и H₂-хистаминергичните рецептори

Рецептори	Орган	Ефекти
H ₁ (G-протеин-свързани рецептори): активирането им повишава вътреклетъчното ниво на инозитол-3-фосфата и диацилглицерола	бронхи	Контракция
	тънко черво	контракция
	ЦНС	възбуда
	капиляри	контракция на ендотела, повишен пермеабилитет, оток
H ₂ (G-протеин-свързани рецептори): активирането им повишава вътреклетъчното ниво на цикличния аденозинмонофосфат	миокард	тахикардия, положителен инотропен и хронотропен ефект
	стомашни жлези	увеличаване секрецията предимно на солна киселина
	артериоли	понижаване на артериалното налягане

R06A Антихистаминни лекарства за системно приложение

H₁-блокери

- **H₁-блокери от I поколение:** Chloropyramine, Cyproheptadine, Clemastine, Dimetindene, Diphenhydramine, Dimenhydrinate, Embramine, Promethazine
- **H₁-блокери от II поколение** (без седативна и атропиноподобна активност): а) без аритмогенна активност (Bilastine, Cetirizine, Loratadine, Rupatadine); б) с аритмогенна активност (Terfenadine*)
- **H₁-блокери от III поколение** (без седативна и атропиноподобна активност и с дълъг t_{1/2}): Desloratadine, Fexofenadine, Levocetirizine

R06AA Аминоалкилни етери

CLEMASTINE – INN (АТС код: R06AA04)

• **Clemastin Actavis®** ("Актавис" ЕАД – таблетки 1 mg (оп. 20 бр.). ▲ Представява блокатор на H₁-рецепторите с известно мембраностабилизиращо действие върху мастоцитите. Има антипруригинозен ефект и *слаба седативна активност* (поради по-слаба липидоразтворимост) с продължителност 8 до 12 h.

Показания: Pruritus от различен произход, алергичен ринит, екземи, уртикария, оток на Квинке, бронхиална астма; алергични реакции, предизвикани от ухапвания от насекоми, хистаминолибериращи препарати, изгаряне, отравяне с нетермично обработена риба.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: ① На възрастни и деца над 12 г. се предписва орално в доза 1–2,5 mg 3 пъти на ден. МДД е 8 mg. ② На деца под 12 г. се предписва от 0,5 до 1 mg/12 h.

Взаимодействия: Клемастинът засилва НЛР, предизвикани от трициклични антидепресанти, MAOI, анксиолитици, хипнотици, невролептици.

Нежелани реакции: Слаба до умерена сънливост, главоболие, отпадналост, нервност, депресия; повишен апетит, намаляване на т.м., гадене, диария, абдоминални болки, ксеростомия; артралгия, миалгия; фарингит, бронхоспазм, епистаксис; палпитации; фотосензивност, кожни обриви. **Противопоказания:** Тясноъгълна глаукома, свръхчувствителност към клемастин.

DIMEX® (вж. гл. R05FB01)

DIPHENHYDRAMINE – INN (АТС код: R06AA02)

● **Calmaben®** (Pharmazeutische Fabrik Montavit GmbH) – обвити таблетки 50 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 42–72%, СПП 78%, $t_{1/2}$ 2–4 h (при ПНВ 13,5), ТПК 30–68 ng/ml, уринна екскреция под форма на метаболити – 64%. ▲ Дифенхидрамин блокира H₁-хистаминергичните и M-холинергичните рецептори. Проявява седативен, сънотворен и антихистаминен (антиалергичен) ефект. Сънотворният му ефект продължава 4–7 h.

Показания: Краткотрайно лечение на нарушения при заспиване или поддържане на съня; назални и кожни алергози; соларен дерматит, изгаряне I степен, реакции след ухапване от насекоми.

Рискова категория за бременността: C.

Приложение: По 50 mg орално 30 min преди лягане не по-дълго от 2 седмици. При възрастни и деца над 12 г. гелът се прилага върху засегнатия участък от кожата 3–4 пъти дневно.

Взаимодействия. M-холинолитичните НЛР на дифенхидрамин се засилват при едновременно приложение с MAOI, ТЦА, атропиноподобни лекарства. Дифенхидрамин потискащото действие на алкохола върху ЦНС.

Нежелани реакции: Главоболие, диария, сърбеж на кожата, световъртеж, мускулна слабост, седация, сънливост, удължаване на реакционното време и способността за работа с машини; атропиноподобни НЛР (ксеростомия, микционни нарушения, повишение на офталмотонуса), рядко – парадоксални реакции (безсъние, безпокойство, нервност, тревога, тремор). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дифенхидрамин или други H₁-блокери, деца под 12 г., остър астматичен пристъп, остър глаукомен пристъп, ДХП, феохромоцитом, епилепсия, сърдечни ритъмни нарушения, брадикардия, хипокалиемия и/или хипермагнезиемия, комедикация с MAOI или консумация на алкохол, управление на МПС по време на действие на препарата.

DIMENHYDRINATE – INN (АТС код: R06AA00)

● **Dimenhydrinat Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 25 и 30 бр.). ● **Vomacur®** (Hexal AG) – свещички 40 mg (оп. по 5 и 10 бр.). ▲ Препаратът има H₁-блокиращо действие. Притежава също седативен, сънотворен, антиеметичен, холинолитичен, ганглиоблокиращ и локален анестетичен ефект.

Показания: Повръщане и вертиго при кинетози; лабиринтни нарушения; радиационна болест; алергичен ринит и конюнктивит, уртикария, ужилване от насекоми.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Оралната доза дименхидринат за деца над 12 г. и възрастни е от 50 до 100 mg до 3 пъти на ден. МДД е 400 mg. При деца от 6 до 12 г. ДД е от 50 до 100 mg 2 до 3 пъти на ден, като МДД е 150 mg. (2) На малки деца с т.м. от 8 до 15 kg се предписва по 40 mg *per rectum* 1 път на ден; при деца с т.м. от 16 до 24 kg – 40 mg 2 пъти на ден; при деца с т.м. над 25 kg – 70 mg 2–3 пъти на ден; при деца над 12 г. Най-общо средната ДД дименхидринат при деца е 5 mg/kg.

Нежелани реакции: Отпадналост, сънливост, тремор, гърчове, атропиноподобни прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към дименхидринат или някое от помощните вещества на таблетката (нишесте, повидон, магнезиев стеарат).

R06AB Субституирани алкиламини

DIMETINDENE – INN (АТС код: R06AB03)

● **Fenistil®** (Novartis Consumer Health GmbH) – перорални капки 1 mg/ml във флакони по 20 ml (оп. 1 бр.); гел 0.1% 30 g в туби (вж. гл. D04AA). ▲ Има H₁-блокиращо и M-холинолитично действие.

Показания: Pruritus с различна етиология и локализация, дерматити, екземи, сенна хрема, уртикария; алергични реакции, предизвикани от ухапване от насекоми, хистаминолибериращи препарати, изгаряне, отравяне с нетермично обработена риба.

Приложение: ДД фенистил под форма на 0,1% разтвор за деца до 12 мес. е 10–30 k; от 1 до 3 г. – 30–45 k; над 3 г. – 45–60 k; ДД за възрастни е 60–120 k. Тя се разделя в 2–3 приема. Гелът се нанася 2 до 4 пъти дневно.

Противопоказания: Повишена чувствителност към лекарствения продукт или неговите съставки.

R06AC Субституирани етилендиамини

CHLOROPYRAMINE – INN (АТС код: R06AC03)

●**Allergosan**[®] (Софарма АД) – разтвор за инжектиране 20 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); обвити таблетки 25 mg (оп. 20 бр.); крем и унгвент 1% 18 g (вж. гл. D04AA).

Показания: Вазомоторен ринит, сенна хрема, уртикария, алергични дерматити, серумна болест, пруритус, анафилактичен шок, бронхиална астма (в междупристъпния период), ухапване от насекоми, изгаряне, хранителни и фармакогенни екзантеми.

Приложение: На *възрастни* орално се предписва по 25–50 mg 2 или 3 пъти на ден. При спешни случаи може да се въведе бавно *венозно* в доза 20–40 mg. Орално на *деца* хлоропирамин се назначава по време на хранене 2 до 3 пъти на ден в следните ЕД (еднократни дози): до 6 мес. – 3 до 5 mg; 7 до 12 мес. – 5 до 6 mg; 1 до 3 г. – 6 до 7 mg; 4 до 6 г. – 7 до 10 mg и 7 до 14 г. – 10 до 15 mg. Мускулно се инжектира 1 или 2 пъти дневно в следните ЕД: до 6 мес. – 4 до 5 mg; 7 до 12 мес. – 5 до 6 mg; 1 до 3 г. – 6 до 8 mg; 4 до 6 г. – 10 до 12 mg; 7 до 14 г. – 15 до 20 mg.

Нежелани реакции: Отпадналост, отслабване на вниманието, сънливост, СЧ смущения, атропиноподобни НЛР; рядко – кожни обриви при използване на крема и унгвента. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хлоропирамин или неговите компоненти, шофиране по време на лечение.

CALLERGIN[®] (АТС код: R06AC53) („Актавис“ ЕАД) – сироп във флакони 125 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml сироп се съдържат 1 mg *Chloropyramine hydrochloride* (H₁-блокатор), 50 mg Calcium lactate pentahydrate, 0,08 mg Caffeine и 10 mg Ascorbic acid.

Показания: Вазомоторен ринит, сенна хрема, алергичен конюнктивит, сърбеж, екзема, уртикария, астматичен бронхит, кинетози, медикаментозни и хранителни алергични реакции, ухапвания от насекоми, изгаряния.

Приложение: На *деца между 2 и 14 г.* Callergin се прилага орално по 1 ml/kg/24 h, разделени на 3 или 4 приема. На *възрастни и деца над 14 г.* – по 15 ml 3 или 4 пъти на ден. Всяко деление на приложената към опаковката мензурка отговаря на 1 ml и съдържа 1 mg хлоропирамин.

Нежелани реакции: Сънливост, главоболие, забавяне на реакциите, координационни нарушения, умора, отпадналост; ксеростомия, промени в апетита, епигастралгия, запек/диария; повишаване на артериалното налягане, тахикардия, палпитации; дизурия, задъжка на урина; рядко – фоточувствителност, кожни обриви, ангионевротичен оток.

R06AD Фенотиазинови производни

PROMETHAZINE – INN (АТС код: R06AD02)

●**Antiallersin**[®] („Актавис“ ЕАД) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Antiallersin**[®] (Софарма АД) инжекционен разтвор 2,5% 2 ml (оп. по 10 и 100 бр.). ▲ Прометазин е фенотиазин със силно H₁-блокиращо действие. Той има антихистаминен, антиеметичен, седативен, алфа-адренолитичен и М-холинолитичен ефект. Терапевтичният ефект на прометазина се проявява 15–20 min след p.o./i.m. и 3 до 5 min след i.v. апликация и продължава 2 до 6 h.

Показания: Уртикария, серумна болест, сенна хрема, оток на Квинке, свръхчувствителност към пеницилини, аминоксиди, сулфонамиди и други лекарства, ужилване и ухапване от насекоми, кинетози, повръщане, за премедикация и потенциране на наркозата или действието на аналгетичите и местните анестетици, упорити форми на безсъние.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Орално на *възрастни* като антихистаминно средство се приема в доза 25 mg 2 до 3 пъти на ден, а като антиеметик при кинетози – по 25 mg 60–90 min преди пътуването. *Мускулно или бавно венозно* се инжектира по 25 до 50 mg. МЕД прометазин за *възрастни* е 75 mg p.o. и 50 mg i.m.; МДД е 500 mg p.o. и 150 mg i.m. (2) При *гадене и повръщане*, свързано с кинетоза, на *деца от 6 до 12 г.* прометазин се прилага мускулно в да 12,5 mg.

Взаимодействия: Прометазин потенцира действието на алкохола и на други централни депресанти.

Нежелани реакции: Сънливост, намаляване на вниманието, удължаване на реакционното време, ксеростомия, ортостатичен колапс (при бързо i.v. въвеждане). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към прометазин или неговите компоненти, шофиране по време на лечение с продукта.

R06AE Пиперазинови производни

CETIRIZINE – INN (АТС код: R06AE07)

●**Allersan**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Allertesis**[®] (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7 и 20 бр.). ●**Cetirinox**[®] (Actavis UK Ltd.) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Cetiristad**[®] (STADA Arzneimittel AG) – перорален сироп с концентрация 1 mg/ml в стъклени флакони по 75 ml (оп. 1 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 7 и 20 бр.). ●**Cetirizine Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd, Malta) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ●**Cetirizin HEXAL**[®] (Hexal AG) – перорален разтвор с концентрация 1 mg/ml в бутилки по 75 и 150 ml (оп. по 1 бр.); филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 20, 50 и 100 бр.). ●**Cetlertec**[®] (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa SA) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7 и 20 бр.). ●**Egirizin**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.); перорални капки с концентрация 10 mg/ml във флакони по 20 ml (оп. 1 бр.). ●**Letizen**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Reactin**[®] (McNeil Products Ltd) – меки капсули 10 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ●**Talert**[®] (Софарма АД) – сироп с концентрация 10 mg/ml във флакони по 120 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка/лъжичка); сироп с концентрация 1 mg/ml във флакони по 120 ml (оп. 1 бр. с мерителна чашка); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Zanlan**[®] (Hexal AG) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 20, 50 и 100 бр.). ●**Zodac**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.); сироп 1 mg/ml в стъклен флакон с вместимост 100 ml (оп. 1 бр., с дозираща лъжичка). ●**Zyrtec**[®] (Union Chimique Belge Pharma) – перорален разтвор 10 mg/ml в стъклени флакони по 10, 15 и 20 ml

(оп. по 1 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 15, 30 и 60 бр.). ▲ Цетиризин е антагонист на H₁-рецепторите и *инхибитор на освобождаването* на ендогенен хистамин с t_{1/2} 11 h.

Показания: Алергични ринити, конюнктивити, дерматити; различни видове сърбеж и уртикария от алергичен произход, вкл. хронична идиопатична уртикария.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: На деца над 12 г. и възрастни се предписва *орално* в ДД 10 mg в един прием. При КК под 50 ml/min ДД се понижава с 50%. На деца от 6 до 12 г. се предписва по 5 mg цетиризин на ден. Сиропът Cetiristad (1 mg/ml) на деца от 6 до 12 г. се предписва в доза 10 ml един път на ден или по 5 ml 2 пъти дневно, а на деца от 2 до 5 г. (под 30 kg) – по 2,5 ml 2 пъти на ден.

Нежелани реакции: Ксеростомия, сънливост, световъртеж, замаяност, главоболие, фарингит, коремна болка, диспепсия, флатуленция. **Противопоказания:** Анамнестични данни за свръхчувствителност към цетиризин, хидроксизин или някое от помощните вещества (лактоза, повидон К 30, макрогол 6000, титанов диоксид); КК < 10 ml/min.

CETIRIZINE & PSEUDOEPHEDRINE (ATC код: R06AE00)

● **Zyrtec-D®** (UCB Pharma GmbH) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи по 5 mg цетиризин и 120 mg псевдоефедрин (оп. 14 бр.). Цетиризин е H₁-блокатор от II поколение, а псевдоефедрин е алфа-адреномиметик. Zyrtec-D облекчава симптомите на сезонен и целогодишен алергичен ринит, като назална конгестия, кихане, ринорея, сърбеж на носа и очите. На възрастни и деца над 12 г. се назначава по 1 таблетка сутрин и вечер, със или без храна, в продължение на 2 до 3 седмици. При БН ДД се намалява с 50%. Продуктът е противопоказан при тежка АХ или ИБС, глаукома, retentio urinae, комедикация с MAOI (вкл. 2 седмици след спиране на тяхното приемане).

LEVOCETIRIZINE – INN (ATC код: R06AE09)

● **Alercit®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Bezaleria®** (Sandoz) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Cereza®** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Ksivozan®** (Адифарм ЕАД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Levocetirizine Cipla®** (Cipla Europe NV) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 56 бр.). ● **Levomil®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Revistim®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28 и 30 бр.). ● **Xyzal®** (UCB Pharma GmbH) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20 и 30 бр.), съдържащи левоцетиризин дихлорид; перорални капки 0,5% 20 ml в тъмен стъклен флакон с полиетиленов капкомер (оп. 1 бр.). В 20 k (= 1 ml) се съдържат 5 mg левоцетиризин. ● **Zenaro®** (Zentiva k.s.) – сироп 0.5 mg/ml в стъклена бутилка с вместимост 200 ml (оп. 1 бр., с дозираща лъжичка за обем от 2.5 и 1.25 ml); перорални капки 5 mg/ml във флакон (оп. 1 бр.); филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 28, 50 и 90 бр.). ● **Zipantola®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 600 и 90 бр.). ▲ Представява H₁-блокатор от III поколение, значително по-мощен от лоратадин при предотвратяване на хистамин-индуцирана назална хиперпирексия. Освен антихистаминна проявява и антиексудативна активност.

Показания: Сезонен или целогодишен алергичен ринит и хронична идиопатична уртикария.

Приложение: За деца над 6 г. и възрастни ДД левоцетиризин е 1 таблетка (= 5 mg, респ. 20 k) в 1 прием. На деца от 2 до 6 г. се предписват по 5 k два пъти на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества.

R06AX Други антихистаминни препарати за системно приложение

AZELASTINE (вж. гл. S01GX)

BILASTINE – INN (ATC код: R06AX29)

● **Fortecal®** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – таблетки 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ▲ Представява H₁-блокатор от II поколение, без седативна и антихолинергична активност с t_{1/2} 14,5 h.

Показания: Алергичен риноконюнктивит и уртикария.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. по 20 mg p.o. 1 път на ден.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, шум в ушите, тревожност, повишен апетит, синусова аритмия, ксеростомия, коремни болки, диспепсия, рядко сънливост, сухота в носа, повишен апетит, умора, жажда.

CYPROMEPTADINE – INN (ATC код: R06AX02)

● **Cyprotol®** („Активис“ ЕАД) – сироп с концентрация 0,4 mg/ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр.); таблетки 4 mg (оп. 20 бр.). ● **Peritol®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – сироп 40 mg/100 ml и таблетки 4 mg (оп. 1 бр.). В 5 ml сироп има 2 mg субстанция, респ. 0.4 mg/ml. ▲ Притежава H₁- и 5-HT₂-блокиращо действие. Има антиалергичен, противосърбежен и антиексудативен ефект. Освен това проявява известна М-холинолитична и седативна активност. Увеличава апетита.

Показания: Уртикария, сенна хрема, серумна болест, ангионевротичен оток, медикаментозен екзантем, алергичен дерматит, екзема, невродермит, слънчево изгаряне, мигрена, анорексия, изтощение след преболедуване на тежки инфекциозни заболявания; кахексия, свързана с малигнен тумор; карциноиден синдром.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На *възрастни* се назначава по 4 mg 3–4 пъти на ден. МДД е 32 mg p.o. На *деца между 2 и 6 г.* препоръчаната ДД е 0,25 mg/kg, разделена в 2 или 3 приема (МДД – 12 mg). При *деца от 7 до 14 г.* препоръчаната ДД е 8–12 mg, разделена в 2 или 3 приема (МДД – 16 mg).

Нежелани реакции: Отпадналост, сънливост, световъртеж, главоболие, ксеростомия, атаксия, обърканост, зрителни халюцинации, кожни обриви. **Противопоказания:** Остри пристъпи на бронхиална астма, глаукома, обструкция на collum uteri, микционни смущения, ДХП, стенозираща пептична язва, дебилност (особено при ПНВ), лактация, бебета до 6 мес., комедикация с МАОИ, свръхчувствителност към ципрохептадин и други пиперидинови производни, шофиране по време на терапията.

DESLORATADINE – INN (АТС код: R06AX27)

● **Aerius®** (MSD) – сироп с концентрация 0,5 mg/ml във флакони по 60, 100 и 120 ml в бутилки (оп. по 1 бр.); филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 30, 50 и 100 бр.); ородисперсibilни таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. по 30 бр.). ● **Dasselta®** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Desloratadine Actavis** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Desloratadine Alvogen®** (Alvogen IP Co S.r.l.) – перорален сироп с концентрация 0,5 mg/ml в бутилки по 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 и 300 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна спринцовка); филм-таблетки 5 mg (оп. 7 бр.); диспергиращи се в устата таблетки 5 mg (оп. 10 бр.). ● **Desloratadine Cipla®** (Cipla UK Ltd.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 5, 10 и 30 бр.). ● **Desloratadine ESP Phama®** (Actavis Group PTC ehf.) – перорален разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в бутилки по 50, 60, 100, 125 и 150 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна спринцовка или с мерителна лъжичка). ● **Desloratadine GSK®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 15, 20 и 30 бр.). ● **Desloratadine Ibermedgen®** (Ibermedgen) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.); перорален разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в бутилки от пластмаса по 50, 60, 100, 120 и 150 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна лъжичка). ● **Desloratadine Ratiopharm®** (Ratiopharm GmbH) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.). ● **Desloratadine Sopharma®** (Софарма АД) – перорален разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в кафяви стъклени бутилки по 125 ml (оп. 1 бр. с градуирана мерителна чашка); филмирани таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Desloratadine Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.); перорален разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в бутилки от пластмаса по 50, 60, 100, 120 и 150 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна лъжичка). ● **Desloratadine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.); перорален разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в пластмасови бутилки по 50, 60, 100, 120, 150 и 300 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна лъжичка или спринцовка). ● **Desloratadine Zentiva®** (Zentiva k.s.) – перорален сироп с концентрация 0,5 mg/ml в бутилки по 50, 60, 100, 120 и 150 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна спринцовка или с мерителна лъжичка); филм-таблетки 5 mg (оп. 7 бр.); диспергиращи се в устата таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. 10 бр.). ● **Desybel®** (Нобел Фарма ЕООД) – перорален сироп с концентрация 0,5 mg/ml (респ. 2,5 mg/5 ml) в стъклена бутилка с вместимост 150 ml (оп. по 1 бр. с градуирана мерителна лъжичка); филм-таблетки 5 mg (оп. 7 бр.); диспергиращи се в устата таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. 10 бр.). ● **Dynid®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Efestad®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 15, 20, 30 и 50 бр.). ● **Flynise®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.); перорален разтвор 0,5 mg/ml в кафяви стъклени бутилки с вместимост от 60, 100, 120 и 150 ml (оп. по 1 бр., с мерителна лъжичка за измервани на дози от 2,5 и 5 ml или със спринцовка с краен обем 5 ml, градуирана през 0,5 ml). ● **Jovesto®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 60 и 90 бр.); сироп 0,5 mg/ml в кафява стъклена бутилка с вместимост 60, 120 и 150 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка). ● **Lordes®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 20 и 30 бр.); сироп 0,5 mg/ml в кафява стъклена бутилка с вместимост 150 ml (оп. 1 бр., с мерителна лъжичка за измервани на дози от 2,5 и 5 ml). ● **Lordestin®** (Gedeon Richter Plc) – перорален разтвор 0,5 mg/ml в кафяви стъклени бутилки с вместимост от 60, 120 и 150 ml (оп. по 1 бр. плюс мерителна лъжичка за измервани на дози от 2,5 и 5 ml). ● **Rodispes®** (Specifar S.A.) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 15, 20, 30 и 50 бр.). ● **Valsosperan®** (Specifar S.A.) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 15, 20, 30 и 50 бр.). ▼ Има добра чревна резорбция, СПП 83–85%, T_{max} 3 h и t_{1/2} 27 h. Храната, както и приемът на сок от грейпфрут и други цитрусови плодове, не оказват съществено влияние върху неговата орална бионаличност. ▲ Дезлоратадин е H₁-блокатор от трето поколение. Той представлява първичен активен метаболит на лоратадина. Отличава се с многократно по-висок афинитет към периферните H₁-рецептори от всички познати досега антихистаминни средства. Афинитетът му към H₁ е 62 пъти по-голям в сравнение с H₂ рецепторите. Препаратът не предизвиква тахифилаксия и няма антихолинергично действие. Той е ефективен в острата фаза на алергичната реакция, но инхибира и късната фаза на алергичното възпаление. Намалява значително назалната обструкция при *алергичен ринит* и сърбежа при *хронична идиопатична уртикария*. Антихистаминната активност на 5 mg Aerius® се проявява след около 28 min и продължава 24 h. Препаратът не прониква в ЦНС и не нарушава концентрацията на вниманието дори при шофиране и работа с машини.

Показания: Алергичен ринит, хронична идиопатична уртикария; симптоматично противосърбежно средство.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) ДД дезлоратадин за *възрастни* и деца над 12 г. е 5 mg дезлоратадин (респ. 1 филмирана или 1 ородисперсibilна таблетка от 5 mg) в един прием. (2) ДД за *деца от 1 до 5 г.* е 1,25 mg/2,5 ml сироп или перорален разтвор в един прием; за *деца от 6 до 11 г.* – 2,5 mg/5 ml сироп или 2,5 mg (= 1 ородисперсibilна таблетка) на ден.

Нежелани реакции: Отпадналост, ксеростомия, главоболие. **Противопоказания:** Амнестични данни за свръхчувствителност към дезлоратадин или лоратадин, бременност, кърмене.

FEXOFENADINE – INN (АТС код: R06AX26)

● **Allerga®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – филм-таблетки 120 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Ewofex® 120** (Ewopharma International s.r.l.) – филм-таблетки 120 mg (оп. по 10, 15, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Ewofex® 180** (Ewopharma International s.r.l.) – филм-таблетки 180 mg (оп. по 10, 15, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Telfast® 180** (Санофи-Авентис България ЕООД) – филм-

● **Rupafin®** (J. Uriach & Cia S.A.) – перорален разтвор 0,1% 120 ml в полиетиленова бутилка с градуирана дозираща спринцовка (оп. 1 бр.); таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 15, 20, 30 и 50 бр.). За лечение на *алергичен ринит и уртикария при деца над 12 г. и възрастни* продуктът се прилага орално в доза 10 mg 1 път на ден. За лечение на *алергичен (вкл. персистиращ) ринит при деца от 6 до 11 г. с т.м. ≥ 25 kg* рупатадин се предписва в доза 5 ml 0,1% разтвор 1 път на ден (със или без храна).

R07 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА

R07A Други препарати за лечение на дихателната система

R07AA Белодробни сърфактанти

☞ Белодробният сърфактант е *липопротеинов комплекс с висока повърхностна активност (surface activity factor)*. Той се синтезира от алвеоларни тип II епителни клетки и Clara клетки на дихателните пътища. *Сърфактантът покрива като филм алвеолите отвътре. Вмъква се между въздуха и капилярния воден слой, регулира неговото повърхностно напрежение и предпазва белите дробове от оток.* Изпълнява две основни функции: а) понижава повърхностното напрежение във въздушно-течното взаимодействие в белия дроб, функция която изисква подходяща смес от сърфактантни липиди и хидрофобни протеини (сърфактантни протеини В и С); б) играе роля на защита срещу инфекции и възпаление.

☞ Дефицитът на белодробен сърфактант при недоносени новородени деца се дължи на невъзможност на техните незрели тип II клетки да синтезират достатъчно количество функциониращи сърфактанти. Това *уврежда алвеолите и предизвиква РДС (болест на хиалинните мембрани), който нерядко води до асфиксия на новороденото.* Лечението със сърфактант-заместваща терапия, която включва липиди и сърфактантен протеин В и/или С, е ефикасна при този синдром. То се провежда чрез *интратрахеално вливане* на препаратите.

BERACTANT – INN (АТС код: R07AA02)

● **Survanta®** (AbbVie Ltd) – суспензия за ендотрахеална инстилация с концентрация 25 mg/ml във флакони по 8 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml от препарата има 25 mg фосфолипиди, суспендирани във физиологичен разтвор. *Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, на тъмно и недостъпно за деца място.* ▲ Beractant предотвратява колапса на белодробните алвеоли по време на издишване поради ниското повърхностно напрежение между атмосферния въздух и алвеоларната повърхност.

Показания: За лечение на новородени недоносени деца с РДС, а също за профилактика на този синдром при новородени с т.м. под 1250 g.

Приложение: *Интратрахеално, колкото е възможно по-рано след раждане.* Профилактично се въвежда в доза 100 mg (=4 ml)/kg. В първите 48 h след раждането могат да бъдат приложени максимално 4 ЕД през интервали не по-кратки от 6 h. Мониторират се ЕКГ и перкутанната кислородна сатурация. Преди въвеждане суспензията се temperира до стайна температура, като се държи в ръце (без да се разклаща) 8 min.

BOVINE LUNG SURFACTANT – INN (АТС код: R07AA02)

● **Curosulf®** (Chiesi Pharmaceutici SPA) – суспензия 120 mg/1.5 ml и 240 mg/3 ml във флакони (оп. по 1 бр.). Представява натурален белодробен сърфактант за еднократна употреба, получен от свински бял дроб. Съдържа 80 mg/ml фосфолипиди (фосфатидилхолин) и др., изолирани от свински бял дроб. *Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, на недостъпно за деца място.*

Показания: РДС у новородени с т.м. > 700 g.

Приложение. Преди приложение суспензията се затопля до т.т. Въвежда се през ендотрахеалната тръба в начална доза от 1,25 до 2,5 ml/kg. При необходимост в следващите 12 h могат да се направят още не повече от две въвеждания в доза 1,25 ml/kg. След всяка апликация новороденото се обдишава с балон в продължение на 1 min при постоянно мониториране на сърдечната честота и кислородното артериално насищане, след което детето се включва отново към респиратора.

Нежелани реакции: Запушване на ендотрахеалната тръба от вискозни секрети, образуване на антитела срещу говежди сърфактантни протеини, белодробен кръвоизлив, апоични епизоди, диселектролитемия.

R07AB Респираторни стимуланти (аналептици)

DOXAPRAM* – INN (АТС код: R07AB01)

BEMEGRIDE* – INN (АТС код: R07AB05)

PENTETAZOL* – INN (АТС код: R07AB03)

R07AX Други респираторни продукти със системно действие

LUMACAFTOR & IVACAFTOR (АТС код: R07AX30)

●**Orkambi® 200 mg/125 mg** (Vertex Pharmaceuticals Ltd) – филм-таблети (оп. по 28 и 112 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Лумакафтор и ивакафтор повишават трансмембрания транспорт на хлориди.

Показания: За лечение на муковисцидоза при деца над 12 г. и възрастни, хомозиготни за F508del мутация на CFTR гена (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene).

Приложение: Препоръчаната орална доза е две таблетки през интервали от 12 h. Оркамби се приема с храни, съдържащи мазнини. Последните се консумират непосредствено преди или след поглъщане на таблетките.

Нежелани реакции: Назофарингит, инфекции на ГДП, ринит, главоболие, замаяност, шум и/или болки в ушите, хиперемия на тъпънчевата мембрана, вестибуларни нарушения, флатуленция, повръщане, трансаминазна елевация, обриви, холестатичен хепатит, менструални смущения, менорагия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

NITRIC OXIDE – INN (АТС код: (R07AX01)

●**Neophyr®** (SOL S.p.A.) – сгъстен инхлационен азотен оксид 225 ppm mol/mol, 450 ppm mol/mol и 1000 ppm mol/mol в газови бутилки от алуминиева сплав с вместимост 10 литра, напълнени под налягане до 150 бара и съдържащи около 1.77 kg газ (оп. по 1 бр.). Показан в комбинация с вентилаторна поддръжка: **(1)** за лечение на *новородени след 34-ата гестационна седмица с хипоксична дихателна недостатъчност*, свързана с клинични или ехокардиографски данни за БАХ; **(2)** като част от терапията на *периоперативна БАХ при новородени, деца до 17 г. и възрастни*; **(3)** при *сърдечни операции* с цел селективно понижаване на белодробното артериално налягане и подобряване на деснокамерната функция и оксигенация.

S: СЕНЗОРНИ ОРГАНИ (SENSORY ORGANS)

S01 ОФТАЛМОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

S01A Антиинфекционни лекарства

S01AA Антибиотици

AZITHROMYCIN – INN (ATC код: S01AA26)

● **Azyter®** (Laboratoires Thea) – колир 15 mg/g, разтвор в еднодозова опаковка (оп. 6 бр.). ▲ Азитромицин е макролиден антибиотик, който действа бактериостатично върху *Грам-положителни аеробни коки и бактерии* (*S. pneumoniae*, *pyogenes* et *agalactiae*; стрептококи от групите C, F, G и S; *S. aureus*; Грам-положителни бактерии, резистентни на еритромицин*); *Грам-отрицателни аеробни бактерии и коки* (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*; *M. catarrhalis*; *B. pertussis*, *B. parapertussis*; *L. pneumophila*; *Campylobacter*; *N. gonorrhoeae*; *H. pylori*, *G. vaginalis*); *анаеробни микроорганизми* (*C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *C. trachomatis*, *T. gondii* и др.).

Показания: Лечение на трахоматозен конюнктивит, пурулентни конюнктивити; блефарит.

Приложение: Независимо от вида на инфекцията ДД е 1 κ/12 h в болното око. Курсът на лечение е 3 дни поради дългия биологичен полуживот на азитромицина. Може да се прилага и при деца под 1 г.

Нежелани реакции: Сърбеж и парене в очите, преходно замъгление на погледа, слепване на клепачите.
Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта.

CEFUROXIME SODIUM – INN (ATC код: S01AA27)

● **Ximarct®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – 50 mg прах за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1, 10 и 25 бр.).

Показания: Антибактериална профилактика на постоперативен енд офталмит след операция на катаракта при възрастни пациенти.

Рискова категория за бременност: B.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Ксимаркт се разтваря *ex tempore* с 5 ml физиологичен разтвор, като се използва асептична техника. Поне 0,1 ml от приготвения разтвор трябва да се изтегли асептично с помощта на стерилана игла (18 G x 1_{1/2}, 1,2 mm x 40 mm) с 50-микронен филтър и стерилана спринцовка с вместимост 1 ml. *Препоръчителната доза е 0,1 ml/1 mg от приготвения разтвор* Ксимаркт. Останалата част от приготвения разтвор (4,9 ml) се изхвърля. Продуктът се инжектира *интракамерно* от офталмолог в предната очна камера при строго асептични условия.

Предупреждения: Въпреки широкоспектърната бактерицидна активност на цефуроксим към него са резистентни *MRSA* и *H. influenzae* щамове. Пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae* щамове са кръстосано резистентни към цефалалоспорици.

Нежелани реакции: Изключително рядко – анафилактични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към цефуроксим.

ECOLICIN® (ATC код: S01AA30) (Chauvin ankerpharm GmbH) – прах за получаване на колир, съдържащ 25 mg еритромицин и 25 mg колистин, в стъклени флакони с обем 5 ml, разтворител в пластмасов флакон и пластмасов капкомер (оп. по 1 бр.); очен унгвент 3,5 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент има 5 mg еритромицин и 5 mg колистин. ▲ Еритромицин е активен по отношение на Грам-положителни и някои Грам-отрицателни микроорганизми, а колистин повлиява Грам-отрицателни микроорганизми (*E. coli*, ентеробактерии, клебсиели, салмонели, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*).

Показания: Повърхностни инфекции на окото (предизвикани от чувствителни на еритромицин и/или колистин микроорганизми): язви на роговицата, възпаления на съединителната тъкан, хордеолум (ечемик), възпаления на слъзната торбичка и на клепачите.

Приложение: ① *Колирът* се приготвя, като по асептичен начин се излива разтворителят в стъкления флакон с прахообразната субстанция. После капкомерът се завива здраво върху стъкления флакон, който след това силно се разклаща до пълно разтваряне на съдържимото в него. Преди всяка употреба трябва да се смене защитното капаче от капкомера. Накапването става като капкомерът се стисне леко в средната му част. После капкомерът отново се затваря със защитното капаче. На всеки 2 до 3 h в долния конюнктивален сак се накапват по 1–2 κ от колира. ② *Очен унгвент*. След отваряне на тубата унгвентът е годен в продължение на не повече от 30 дни. Поради дългото време на задържане на унгвента в окото, се препоръчва той да се използва през нощта, а през деня да се прилага колирът. Унгвентът може да се използва и през деня, като се поставя ивица с дължина от 5 до 10 mm в долния конюнктивален сак през 4–5 h. Препоръчва се лечението да продължи още няколко дни след клиничното оздравяване.

Противопоказания: Свръхчувствителност към еритромицин, други макролиди, колистин или бензалкониев хлорид (консервант в колира).

FUSIDIC ACID – INN (АТC код: S01AA13)

● **Fucithalmic**[®] (Leo Pharmaceutical Products) – вискозен кохир (гел) 1% 5 g (оп. 1 бр.). В 1 ml препаратът съдържа 10 В 1 ml препаратът съдържа 10 mg фузидова киселина (активно вещество) и помощни вещества (бензалкониев хлорид, EDTA-Sodium dihydrate, манитол, карбомер, Sodium hydroxide, апиногенна вода за инжекции). След отваряне на флакона препаратът е годен за употреба в продължение на 30 дни. ▼ Благодарение на *вискозността* на лекарствената форма ефективните концентрации на фузидовата киселина се запазват в *лакрималната течност най-малко 12 h* след нахаване. Времето на полувелиминиране на продукта е около 7 h. Фузидовата киселина преминава през корнеата на окото както при интактен, така също и при увреден епител. След нахаване на Fucithalmic не е установено наличие на фузидова киселина в системното кръвообращение. ▲ Фузидовата киселина е антибиотик, който се получава при ферментацията на метаболитни продукти на гъбичката *Fusidium coccineum*. Потиска протеиновия биосинтез на *S. aureus* (вкл. бета-лактамазоустойчиви щамове), *S. epidermidis*, коринебактерии, клостридии. Стрептококите са с умерена чувствителност.

Показания: Бактериални конюнктивити, блефарити, хордеолум, кератит, дакриоцистит и други, причинени от чувствителни към Fucithalmic микроорганизми; след отстраняване на чужди тела в очите.

Приложение: Вискозният кохир се прилага в доза 1 $\frac{1}{12}$ h в болното око. Лечението трябва да продължи най-малко 48 h след възстановяване на нормалното състояние на окото. Fucithalmic не трябва да се използва при поставени контактни лещи.

Нежелани реакции: Рядко – парене и дразнене на кожата или очите; алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към фузидова киселина или някоя от съставките на препарата.

GENTAMICIN – INN (АТC код: S01AA11)

● **Gentamicin Vision**[®] (Антибиотик – Разград АД) – очен унгвент 0,3% 5 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Gentamicin Medphano**[®] (Mephano Arzneimittel GmbH) – очен унгвент 0,3% 5 g в туби (оп. 1 бр.) и кохир 0,3% 5 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ▲ Гентамицин е аминозид с бактерицидна активност. Неговият ПМС обхваща *P. aeruginosa*, протеуси, стафилококи, гонококи, холерни вибриони, коли-бактерии, салмонели, шигели, пастъорели, микоплазми, бруцели.

Показания: Конюнктивити, блефарити, хордеолуми, дакриоцистити, пълзяща язва на роговицата, вторични инфекции при ерозии и язви на роговицата, вкл. при херпес на същата; профилактично – след екстракция на чужди тела на роговицата и предоперативно и следоперативно при екстра- и интрабулбови операции.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Очният унгвент се назначава 2 до 3 пъти на ден, като стълбче с дължина около 10 mm се изтиска в долния конюнктивален сак.

Нежелани реакции: Преходни зачервявания и чувство на парене на очите, алергични прояви.

Противопоказания: Свръхчувствителност към аминозиди.

TETRACYCLINE – INN (АТC код: S01AA09)

● **Tetracycline Vision**[®] („Антибиотик – Разград“ АД) – очен унгвент 0,1% в туби по 2,5, 3,5 и 5 g (оп. по 1 бр.). ▲ Широкоспектърен антибиотик с бактериостатична активност върху екстра- и интрацелуларни микроорганизми.

Показания: Повърхностни очни инфекции, причинени от *Streptococcus spp.*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Neisseria*, *Chlamydia trachomatis*; **профилактика на conjunctivitis neonatorum, причинен от N. gonorrhoeae.**

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) Лентичка от унгвента с дължина 10 до 15 mm се поставя в конюнктивалния сак 3–4 пъти на ден, а при по-тежки случаи – до 6 пъти дневно. При *хронична трахома* курсът на лечение може да продължи 1–2 мес., като локалната терапия се комбинира с перорална. При едновременно приложение с други офталмологични продукти интервалът между тях трябва да е ≥ 10 min, като тетрациклиновият очен унгвент трябва да е последен. След неговото нанасяне клепачът се затваря леко за около 1–2 min, а очната ябълка се завъртва във всички посоки, за да се разнесе унгвентът равномерно върху цялата конюнктивална повърхност. (2) За профилактика на *conjunctivitis neonatorum* лентичка от очната маз с дължина 5 до 10 mm се поставя в конюнктивалната гънка на долния клепач на двете очи на новороденото до 1 h след раждането. *За всяко новородено се отваря нова тубичка.* Трябва да се спазва хигиена по време на поставяне на тетрациклиновия унгвент и да не се допуска допирание на върха на тубичката с окото или с околните предмети. При едновременно приложение с друг офталмологичен продукт интервалът между двата трябва да е поне 10 min, като очният унгвент се аплицира последен.

Нежелани реакции: Фотодерматит; обрив; сърбеж; оток по лицето, езика и гърлото; световъртеж; задух, развитие на резистентност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към тетрациклини.

TOBRAMYCIN – INN (АТC код: S01AA12)

● **Tobramycin**[®] („Антибиотик – Разград“ АД) – очен унгвент 0,3% 5 g (оп. по 1 бр.). ● **Tobrex**[®] („Алкон България“ ЕООД) – кохир 0,3% 5 ml; очен унгвент 0,3% 3,5 g (оп. по 1 бр.). ● **Tobrex 2x**[®] (Alcon Cusi, S.A.) – кохир 0,3% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Tobrin**[®] („Актавис“ ЕАД) – кохир 0,3% 5 ml (оп. 1 бр.). ▲ Аминогликозиден антибиотик с широк ПМС, който обхваща стафилококи (вкл. *S. aureus et epidermidis*), стрептококи (вкл. бета-хемолитични щамове), *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, протеуси, хемофилуси, гонококи, *Moraxella lacunata*; някои гентамицин-резистентни щамове.

Показания: Бактериални инфекции на очната ябълка и нейните придатъци, предизвикани от чувствителни към тобрамицин микроорганизми.

Рискова категория за бременност: В (при локално прилагане в офталмологичната практика).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При леки и умерени инфекции се поставя 1 к в засегнатото око през 4 h. При по-тежки инфекции коирът се напва на всеки час. При леки и умерени инфекции се поставя тясна ивица от унгента с дължина около 10 mm 2 до 3 пъти дневно в засегнатото око (очи). При тежки форми унгентът се прилага през 3 до 4 h до поява на подобрене. Коирът Tobrex 2x* се прилага по 1 к в конюнктивалния сак на болното око (очи) два пъти на ден в продължение на 6 до 8 дни. Продължителната употреба на тобрамицин води до бърз растеж на нечувствителни микроорганизми, вкл. и гъбички. Очните унгенти могат да забавят епителизацията на роговичните лезии.

Локални НЛР: Сърбеж и подуване на клепачите, зачервяване на конюнктивата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към аминогликозиди или някоя от съставките на коира и унгента.

S01AB Сулфонамиди

SULFACETAMIDE* – INN (АТС код: S01AB04)

S01AD Антивирусни лекарства

ACICLOVIR – INN (АТС код: S01AD03)

● **Zovirax®** (ГласкоСмитКлайн ЕООД) – очен унгент 3% 4,5 g в туба с апликатор (оп. 1 бр.). ▲ След като навлезе в инфектираните клетки на макроорганизма вирусната тимидин-киназа фосфорилира ацикловира до моно-, ди- и трифосфат. Ацикловирифосфатът избирателно *блокира вирусната ДНК полимеразата* (обратна транскриптаза). Препаратът има 200 пъти по-силен афинитет към вирусната тимидин-киназа в сравнение с тази на клетките на макроорганизма.

Показания: *Кератит*, причинен от *H. simplex virus*.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: При *кератит*, причинен от *H. simplex*, десетмилиметрова лентичка от 3% унгент трябва да се изстиска в долния конюнктивален сак 5 пъти на ден през 4-часови интервали. Лечението трябва да продължи поне 3 дни след заздравяване на лезиите. Лечебният курс продължава не повече от 21 дни.

Нежелани реакции: Понякога – повърхностен точковиден кератит, който отзвучава спонтанно; леко парене в очите, блефарит, уртикария. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ацикловир.

S01AE Флуорохинолони (гиразни инхибитори)

CIPROFLOXACIN – INN (АТС код: S01AE03)

● **Ciloxan®** („Алкон България“ ЕООД) – коир 0,3% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Ciprofloxacin ABR®** („Активис“ ЕАД) – коир 0,3% 5 ml (оп. 1 бр.). ▲ **ПМС:** Гентамицин-резистентни щамове на *E. coli* и ко-тримоксазол и гентамицин-резистентни щамове на *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, MRSA, бета-лактамазопродуциращите щамове на *H. influenzae* и *N. gonorrhoea*, стрептококи (особено *Str. faecalis*), ентеробактерии, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*.

Показания: Язви на роговицата, бактериални конюнктивити.

Приложение: При язви на роговицата ципрофлоксацин се предписва по 1–2 к/15 min през първите 6 h, а до края на първия ден – по 1–2 к/30 min; II ден – 1–2 к/1 h; от III до XIV ден – по 1–2/4 h. Лечението може да продължи и след 14-ия ден, ако не е настъпила реепителизация на роговицата. При *бактериални конюнктивити* коирът се прилага в доза 1 к/2 h през първите 2 дни и по 1 к/4 h – през останалите дни. Лечението продължава не повече от 20 дни.

Нежелани реакции: Парене на очите; образуване на бели преципитати (при пациенти с роговични язви), които се резорбират след прекратяване на лечението. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към хинолони и/или някоя от съставките на коира.

LEVOFLOXACIN – INN (АТС код: S01AE05)

● **Ofloxan®** (Santen Oy) – коир 0,5% 5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Levofloxan®** (Антибиотик – Разград АД) – коир 0,5% 5 ml във флакони (оп. 1 бр.). **ПМС:** *E. coli*, салмонели, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, гонококи, менингококи, *M. cathartalis*.

Показания: Бактериални инфекции на предния очен сегмент.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: На възрастни и деца над 12 мес. се назначава по 1 к/4 h в болното око в продължение на 7 до 10 дни. В първите 5 до 6 h трябва да се напва през 20 min, а от 6 до 12-ия час през 60 min.

Нежелани реакции: Парене, зачервяване на конюнктивата или клепачите, сухота в окото.

MOXIFLOXACIN – INN (АТС код: S01AE07)

● **Moxifloxacin Rivopharm®** (Rivopharm UK) – коир 0,5% 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ● **Moxifloxan®** („Антибиотик – Разград“ ЕООД) – коир 0,5% 5 ml. ● **Vigamox®** („Алкон България“ ЕООД) – коир 0,5% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Xiflodrop** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – коир 0,5% 5 ml (оп. 1 бр.). Коириите са показани за лечение на бактериални конюнктивити причинени от чувствителни на моксифлоксацин щамове (вж. гл. J01MA). Назначават се по 1 к/8 h в болното око в продължение на 6–7 дни.

OFLOXACIN – INN (АТС код: S01AE01)

●**Floxa**® (Dr. Gerhard Mann Chem.-Phar. Fabrik GmbH) – кохир 0,3% 5 ml (оп. 1 бр.) и очен унгвент 0,3% 3 g. ●**Uniflox**® (Unimed Pharma Ltd) – кохир 0,3% в полиетиленови бутилки по 5 и 10 ml с капкомер (оп. по 1 бр.). Кохирите са показани при бактериални инфекции на предния очен сегмент, предизвикани от чувствителни към офлоксацин микроорганизми (вж. гл. J01MA). Предписват се в доза 1 к/6 h в болното око.

S01AX Други антиинфекциозни препарати

OPHTHALMO-SEPTONEX® (АТС код: S01AX07) (Teva Czech Industries s.r.o) – кохир 10 ml (оп. 1 бр.). В 10 ml кохир се съдържат: карбетопендецин бромид – 2 mg, *борна киселина* – 190 mg и боракс – 5 mg.

ПМВ: Грам-положителни коки, вкл. пиогенни стафилококи и спорообразуващи аероби.

Показания: Конюнктивити, блефарити, повърхностни ерозии на роговицата, вкл. след екстракция на роговично чуждо тяло.

Приложение: Кохирът се предписва в доза по 1 к в конюнктивалния сак през 1–3 h при острите и 2–3 пъти дневно при хроничните конюнктивити. Очният унгвент се нанася в долния конюнктивален сак 1 до 3 пъти на ден. Не дразни кожата и лигавиците.

Противопоказания: Keratoconjunctivitis sicca.

S01B Офталмологични противовъзпалителни средства

S01BA Глюкокортикоиди

↗ ГКС притежават силен антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен и имуносупресивен ефекти, свързани с непряко инхибиране на фосфолипаза А₂, стабилизиране на лизозомната мембрана и други механизми.

DEXAMETHASONE – INN (АТС код: S01BA01)

●**Dexafree**® (Lab. Thea) – кохир 0.1% 0.4 ml в еднoдозов контейнер от полиетен (оп. по 10, 20, 30 50 и 100 бр.). ●**Dexagel**® (Dr. Gerhard Mann Chem.-Phar. Fabrik GmbH) – течен очен гел 5 g, съдържащ 0,985 mg дексаметазон в 1 g гел (оп. по 1 бр.). ●**Dexamethasone Adipharm**® (Адифарм ЕАД) – очна суспензия 0,1% 10 ml (оп. 1 бр.). ●**Maxidex**® (Alcon Pharmaceuticals Ltd) – кохир 0.1% във флакон-капкомер по 5 ml и очен мехлем 0.1% в туби по 3.5 g (оп. по 1 бр.). ●**Unidexa**® 0,1% **Unimed Pharma**® (Unimed Pharma Ltd) – кохир 0,1% в полиетиленови флакони по 5 и 10 ml с дозатор (оп. по 1 бр.). ▲ Дексаметазонът е флуориран и метилиран преднизолонов ГКС. Той стимулира биосинтеза на белтъци, инхибиращи фосфолипаза А₂. Потиска левкоцитната миграция, хиалуронидазата и Т-хелперните лимфоцити. Намалява продукцията и активността на IL-1. Има силен *противовъзпалителен (антиексудативен и антипролиферативен), антиалергичен и имуносупресивен ефект*.

Показания: Предни увеити, иридоциклити, ирити; фликтенулозен кератоконюнктивит, негнойни конюнктивити (вкл. вернален, алергичен и катарален); рецидивиращи маргинални разязвявания с токсична и алергична етиология; термични и химични изгаряния; постоперативно (за благоприятно повлияване на възпалителната реакция).

Приложение: ЕД е 1 к в конюнктивалния сак. При остри (негнойни) и тежки възпалителни процеси се започва с на капване на кохир през интервали от 30 до 60 min, като интервалът постепенно се увеличава на 2 до 4 h. След овладяване на възпалението *кохирът* се назначава по 1 к 3 или 4 пъти дневно. Това количество е достатъчно за контрол на възпалението. Ако през първите 3–4 дни не се постигне подобрение е необходимо да се включи обща или локална терапия. При хронично възпаление кохирът се предписва в доза 1 к през 3 до 6 h. При алергични заболявания той се прилага в същата доза през 3 или 4 h до получаване на желания резултат. *Очният унгвент* да се поставя в тясна ивица с дължина около 5 mm 4 пъти дневно. След овладяване на процеса той се прилага 1 път на ден в продължение на няколко дни.

Нежелани реакции: Повишаване на ВОН; перфорация на очната ябълка (ако дексаметазонът се прилага при заболявания, предизвикващи изтъняване на роговицата и склерата); развитието на *субкапсуларна катаракта* (при продължително приложение). **Противопоказания:** Вирусни заболявания на конюнктивата и роговицата; туберкулоза; микози; остри гнойни възпаления.

FLUOROMETHOLONE – INN (АТС код: S01BA07)

●**Flarex**® („Алкон България“ ЕООД) – кохир 0,1% 5 ml в пластмасов флакон (оп. 1 бр.). ▼ Локално приложението флуорометолон ацетат се абсорбира и прониква много добре през роговицата в преднокамерната течност. ▲ Потиска възпалителната реакция от механично, химично или имунологично естество. Той намалява клетъчната и фиброзна ексудация и тъканната инфилтрация; инхибира се фибробластната и колагенообразуващата активност, забавя се епителната и ендотелна регенерация, намалява се възпалителната неоваскуларизация, възстановява се пермеабилитета на възпалените капиляри. В сравнение с дексаметазон флуорометолонът повишава в по-слаба степен и след по-продължителен период от време офталмотонуса.

Показания: Конюнктивити, кератити, склерити, иридоциклити, увеити, алергични очни състояния и постоперативни възпаления.

Приложение: Преди употреба флаконът с кохир трябва да се разклати. Препаратът се предписва по 1–2 к 4 пъти на ден. Кохирът се на капва в конюнктивния сак на засегнатото око. В първите 24–48 h капките могат да се поставят през 2 h. Ако след двуседмично лечение не се настъпи подобрение, е необходима консултация с офталмолог. Лечението не бива да се прекъсва преждевременно. Около 10 дни след приключване на терапията се препоръчва рутинна проверка на ВОН

дори и в случаите, когато това е трудно осъществимо – при деца и неконтakтни пациенти. *Прилагането на стероидни препарати при herpes simplex на окото изисква повишено внимание и периодични прегледи с биомикроскоп, а също стриктен и редовен контрол на ВОН.*

Взаимодействия: Продължителната употреба на ГКС може да предизвика повишение на ВОН и да намали ефективността на антиглаукомните и антихолинергични препарати.

Нежелани реакции: Глаукома, намаление на зрението, дефекти в зрителното поле, катаракта, вторична очна инфекция; изтъняване на роговицата и перфорация на очната ябълка. При продължителна употреба на ГКС може да се развие глаукома с увреждане на зрителния нерв, отслабване на зрението, дефекти в зрителното поле, катаракта, вторична очна, вкл. микотична инфекция. При остри гнойни заболявания на окото ГКС могат да маскират или засилят съществуващата инфекция. Дълготрайното локално приложение на ГКС може да доведат до перфорация на очната ябълка. Безопасността и ефикасността на препарата при деца не е установена. **Противопоказания:** Остър епителален *herpes simplex*, кератит, варицела, вирусни заболявания на конюнктивата и роговицата; засягане на очните структури от гъбички или туберкулоза; нетретирани остри гнойни процеси на окото. Flarex съдържа бензалкониев хлорид и не бива да се прилага на пациенти, използващи меки контактни лещи.

S01BC Нестероидни противовъзпалителни лекарства

BROMFENAC – INN (АТС код: S01BC11)

● **Yelox®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – колив 0.9 mg/ml в пластоасова бутилка 5 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Бромфенак е производно на фенилоцетната киселина. Притежава противовъзпалителна (главно антиексудативна) активност, дължаща се на неселективно блокиране на COX (по-силно проявено върху COX-2 в сравнение с COX-1).

Показания: Лечение на постоперативно възпаление на очите след катарактна екстракция при възрастни.

Приложение: Лечение започва на следващия ден след катарактната хирургия. Бромфенак се прилага в оперираното око в доза 1 к на ден в продължение на две седмици.

Нежелани реакции: Хеморагична ретинопатия, корнеални ерозии, корнеален оток, болка в окото, конюнктивален оток, конюнктивално кървене, сърбеж в окото, корнеална перфорация, епистаксис, кашлица, астма, оток на лицето. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бромфенак, диклофенак или други НСПВЛ.

DICLOFENAC – INN (АТС код: S01BC03)

● **Dicloabak®** (Laboratoires Thea) – колив 0.1% 10 ml във флакон с отпаващо устройство, снабдено с антимикробен филтър, без консерванти (оп. по 1 бр.). ● **Naclof®** (Laboratoires Thea) – колив 0.1% 5 ml в пластмасов флакон с капкомер (оп. 1 бр.). ● **Uniclof®** (Unimed Pharma Ltd.) – колив 0.1% 5 ml във флакони-гутатори (оп. 1 бр.). ▲ Diclofenac проявява антиексудативен и аналгетичен ефект, свързани с инхибиране на COX (респ. биосинтеза на простагландини). При катарактната хирургия, приложен предоперативно, потиска миозата. Намалява честотата и интензивността на постоперативния микрокистозен макулен едем.

Показания: За потискане на миозата при хирургично лечение на катаракта; при следоперативно възпаление при хирургично лечение на катаракта и други хирургични интервенции; неинфекциозни възпалителни състояния на предния очен сегмент; очни болки и фотофобия (светлобоязън); посттравматични възпаления след проникващи и непроникващи наранявания (в комбинация с локални АБС).

Приложение: Предоперативно Naclof се назначава до 5 пъти по 1 к/3 h преди операцията. Постоперативно се накапва 3 пъти по 1 к веднага след операцията, а след това 3 до 5 пъти по 1 к/24 h; при други показания – 4–5 пъти по 1 к дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.

Нежелани реакции: Парене в очите и/или неясно зрение непосредствено след прилагането на колира; рядко – реакции на свръхчувствителност; keratitis punctata. **Противопоказания:** ХОББ, уртикария.

INDOMETACIN – INN (АТС код: S01BC01)

● **Indocollyre** (Dr. Gerhard Mann Chem.-Phar. Fabrik GmbH) – колив 0.1% 5 ml във флакони-гутатори (оп. по 1 бр.).

Показания: За потискане на миозата при хирургично лечение на катаракта; при следоперативно възпаление при хирургично лечение на катаракта и други хирургични интервенции; неинфекциозни възпалителни състояния на предния очен сегмент; очни болки и фотофобия; след рефрактивна хирургия на роговицата.

Приложение: 4 к в деня преди операцията и 4 к в рамките на 3 h преди операцията. При други показания – 3–5 пъти по 1 к дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.

Противопоказания: Фоточувствителност, смъдене, преходно влошаване на зрението.

NEPAFENAC – INN (АТС код: S01BC10)

● **Nevanac** (Alcon Lab. Ltd) – очна суспензия 0.1% 5 ml в пластмасов флакон (оп. 1 бр.). НСПВЛ, показано за облекчаване на постоперативната болка и възпаление след операция за отстраняване на катаракта. При възрастни се прилага по 1 к в засегнатото око 3 пъти на ден, като терапията започва 1 ден след операцията и продължава 2 до 3 седмици след нея. Допълнително се накапва 1 к в окото 30 до 120 min преди началото на операцията. По време на лечението е възможно да се наблюдава намаляване на зрителната острота, чувство за чуждо тяло в окото и повишение на ВОН.

PRANOPROFEN – INN (АТС код: S01BC09)

●**Optalar®** (Alcon Cusi S.A.) – кохир във флакони с дозатор по 5 и 15 ml (оп. по 1 бр.).

Показания: Пранопрофен е НСПВЛ, показано за локално постоперативно лечение на предния очен сегмент (блефарит, конюнктивит, увеит, след катарактна хирургия).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: По 1 к/б h, поставена в конюнктивалния сак на засегнатото око. Кохирът Optalar съдържа бензалкониев хлорид, поради което не се препоръчва носене на меки (хидрофилни) контактни лещи най-малко 60 min след последното накапване.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

S01C Противовъзпалителни и антиинфекциозни средства в комбинация

S01CA Глюкокортикоиди и антиинфекциозни лекарства в комбинация

BETAMETHASONE & GENTAMYCIN (АТС кодове: S01CA05 и S03CA06)

●**Garasone*** (Мерк Шарп и Доум ЕООД) – очни/ушни капки 5 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат 1 mg бетаметазон и 3 mg гентамицин. ●**Gentazon®** („Антибиотик – Разград“ АД) – очен унгвент 5 g и ушни капки 5 ml (оп. по 1 бр.). В 1 g двете лекарствени форми съдържат по 1 mg бетаметазон и 3 mg гентамицин. ▲ Garasone съчетава противовъзпалителното и антиалергичното действие на бетаметазона с широкото бактерицидно действие на гентамицина. Последният е ефективен при бета-лактамазопродуциращи стафилококи и Грам-отрицателни коки и бактерии.

Показания: Стафилококов блефарооноконюнктивит; бактериални и алергични конюнктивити и кератооноконюнктивити; хордеооум, блефарити (негноини, алергични, асоциирани със себореен дерматит), кератити (неспецифични повърхностни, постоперативни); еписклерити; дакриоцистити.

Приложение: Обикновено очният унгвентът се прилага 3 до 4 пъти на ден. При отит се използват ушните капки, също 3–4 пъти дневно.

Нежелани реакции: Забавяне заздравяването на раните (предизвикано от ГКС), развитие на остър увеит и/или на задна субкапсуларна катаракта, перфорация на роговицата, повишение на ВОН, увреждане на зрителния нерв, дефекти в зрителното поле, мидриаза, загуба на акомодацията, птоза; алергични явления (предизвикани от гентамицина) – отоо на клепачите, хиперемия. **Противопоказания:** Забавено зарастване на раните, развитие на остър увеит и/или задна субкапсуларна катаракта, роговични ерозии, кератит, вкл. херпетичен; врусни, микобактериални и микотични очни инфекции; трахома; глаукома, свръхчувствителност към някои от продуктите; екстракция на корнеални чужди тела.

DEXAMETHASONE & CHLORAMPHENICOL (АТС код: S01CA01)

●**Dexamphenicol®** („Антибиотик – Разград“ АД) – кохир 5 ml във флакон с апликатор-капкомер (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат 1 mg дексаметазон и 5 mg хлорамфеникол.

Показания: Възпаление на предния очен сегмент, когато е показано лечение с ГКС и освен това е налице инфекция, причинена от чувствителни към действието на хлорамфеникол бактерии.

Приложение: При възрастни пациенти в болното око се накапва по 1 к 4 до 5 пъти на ден, а в остри случаи по 1 к през 1 h. Терапията продължава до 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на продукта; роговични увреждания, несвързани с бактериална инфекция и улцерозни процеси; вирусни; микози; анамнеза за наличие на миелосупресия; УЧФ.

DEXAMETHASONE & TOBRAMYCIN (АТС код: S01CA01)

●**Dex-Tobrin®** („Актавис“ ЕАД) – кохир 5 ml и очен унгвент 3 g (оп. по 1 бр.). ●**Tobradex®** (Алкон България ЕООД) – кохир 5 ml и очен унгвент 3,5 g (оп. по 1 бр.). ●**ToboDexin®** (Антибиотик Разград АД) – очен унгвент 3 g (оп. 1 бр.). ●**Tobramin®** (Софарма АД) – кохир 10 ml (оп. 5 бр.). Кохирите и унгвентът съдържат 0,3% тобрамицин и 0,1% дексаметазон. ▲ Лекарствените продукти съчетават противовъзпалителната и антиалергичната активност на дексаметазон с широкоспектърната бактерицидна активност на тобрамицин, обхващаща E. coli, P. aeruginosa, клебсиели, протеуси (индолпозитивни и индолнегативни), H. influenzae, Enterobacter, Serratia, Providentia, Citrobacter, стафилококи.

Показания: Бактериален и алергичен блефарит, конюнктивит, кератит, ендоталмит и др.

Приложение: Назначава се в доза 1 к 4 до 5 пъти дневно. При остри случаи дозата се увеличава до 1 к/h. Унгвентът се прилага 3 до 4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Забавено развитие на раните, развитие на остър увеит и/или на задна субкапсуларна катаракта, перфорация на роговицата, повишение на ВОН, увреждане на зрителния нерв, дефекти в зрителното поле, мидриаза, загуба на акомодацията, птоза; алергични явления (предизвикани от гентамицина) – отоо на клепачите, хиперемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лекарствения продукт, наранявания и язвени процеси на роговицата, вирусни, микобактериални и микотични инфекции на очите, трахома, глаукома, тежки заболявания на кръвотворната система.

HYDROCORTISONE CUM CHLORAMPHENICOL® (АТС код: S01CA03) („Антибиотик – Разград“ АД) – очен унгвент 3 g, съдържащ 0,2% хлорамфеникол и 0,5% хидрокортизон (оп. 1 бр.).

Показания: Възпалителни и алергични заболявания в предната част на очото, съпроводени с висок риск за развитие на бактериална инфекция, причинена от чувствителни на хлорамфеникол микроорганизми (вж. гл. J01BA).

Приложение: 1 до 3 пъти дневно в засегнатото око за период до 14 дни.

Нежелани реакции: Забавено зарастване на раните, развитие на остър увеит и/или на задна субкапсуларна катаракта, повърхностен кератит, перфорация на роговицата, повишение на ВОН, увреждане на зрителния нерв.

MAXITROL® (АТС код: S01CA01) (Alcon) – кохир 5 ml и очен унгвент 3,5 g (оп. по 1 бр.). В 1 ml кохир, респ. 1 g унгвент има 1 mg дексаметазон, 5 mg неомицин и 6000 IU полимиксин В. ▲ Двете форми на Maxitrol съчетават противовъзпалителния и антиалергичния ефект на дексаметазона с бактерицидните ефекти на неомицина (широкоспектърен аминозид) и полимиксина. Maxitrol повлиява инфекции на предния очен сегмент, причинени от стафилококи, стрептококи, коринебактерии, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pr. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*.

Показания: Локална терапия на бактериален (респ. коков) и алергичен блефарит, конюнктивит, хордеолум. Ефективността на Maxitrol при деца не е изследвана.

Приложение: Кохирът се назначава по 1 к 4 до 5 пъти дневно, а унгвентът се прилага 3–4 пъти на ден.

Нежелани реакции: Хиперсензибилизация (обикновено по отношение на противомикробните съставки), повишение на ВОН (свързано със съдържанието на ГКС), увреждане на зрителния нерв, развитие на задна субкапсуларна катаракта, забавяне на оздравителния процес, развитие на гъбичкова инфекция (при продължително приложение).

Противопоказания: *H. simplex*, *H. zoster*, глаукома, *keratitis dendritica*, микотични или микобактериална инфекции на очите, непълно отстраняване на чуждо тяло от окото, свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата.

SPERSADEX COMP® (АТС код: S01CA01) (Lab. Thea) – кохир 5 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml има дексаметазон 1 mg и хлорамфеникол 5 mg. ▲ Дексаметазон е флуориран преднизолонов ГКС с антиексудативно, антипролиферативно и антиалергично действие, а хлорамфеникол е бактериостатичен широкоспектърен антибиотик с много добра липидоразтворимост и разпределение.

Показания: Кератит и конюнктивит от бактериален и алергичен произход, ирит, иридоциклит, склерит, еписклерит, миозит, *ophthalmia sympathica*; в постоперативния период при хирургично лечение на глаукома, катаракта, страбизъм.

Приложение: Назначава се в доза 1 к 4 до 5 пъти дневно. При остри случаи дозата се увеличава до 1 к/ч.

Нежелани реакции: Повишение на ВОН (свързано със съдържанието на ГКС), увреждане на зрителния нерв, развитие на задна субкапсуларна катаракта, забавяне на оздравителния процес, развитие на гъбичкова инфекция (при продължително приложение). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките, наранявания и язвени процеси на роговицата, вирусни, микобактериални и микотични инфекции на очите, трахома, глаукома, тежки заболявания на кръвотворната система.

TRIO VISION® (АТС код: S01CA01) ("Антибиотик – Разград" АД) – кохир 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат: 3500 IU неомицин, 1 mg дексаметазон и 600 IU полимиксин В.

Показания: Краткотрайно лечение на възпалителни заболявания на очите, подходящи за терапия с ГКС, ако съществува риск от развитие на бактериална инфекция (конюнктивит, склерит, увеит, увреждане на роговицата от физични и химични агенти, проникване на чужди тела), но след изключване наличието на вирусна, микотична или микобактериална инфекция.

Приложение: При възрастни (вкл. ПНВ) и деца над 16 г. дозата е 1 до 2 к през 1 h, с постепенно намаляване до отзвучаване на възпалителния процес. Преди употреба флаконът трябва да се разклати добре.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някой от компонентите на продукта, *herpes simplex* кератит, варицела и други вирусни на роговицата или конюнктивата, микобактериални или очни микози, нелекувана гнойна инфекция на очите.

S01CA НСПВЛ и антиинфекциозни лекарства в комбинация

DICLOGENTA ADIPHARM® (АТС код: S01CC01) („Адифарм“ ЕАД) – кохир 5 ml, съдържащ 0,1% диклофенак и 0,3% гентамицин в полиетиленова бутилка с капкомер (оп. 1 бр.). Показан за локално антиексудативно и антибактериално лечение след хирургично лечение на катаракта; при кератити, конюнктивити, блефарити, дакриоцистит. Прилага се по 1 к в очите 4 пъти на ден.

S01E Антиглаукомни препарати и миотици

S01EA Адrenomиметици

BRIMONIDINE – INN (АТС код: S01EA05)

● **Brilgau®** (Medana Pharma SA) – кохир с концентрация 2 mg/ml във флакони по 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Luxfen®** (Jelfa SA) – кохир с концентрация 2 mg/ml във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ▲ Бримонидин е агонист е предимно на пресинаптичните α_2 -адренергични рецептори. При накапване в окото той намалява продукцията на вътреочна течност и понижава ВОН.

Показания: Показан при откритоъгълна глаукома или вътреочна хипертензия; като монотерапия при противопоказания за използване на бета-блокери; като допълнителна терапия с други антиглаукомни препарати, ако не се постига понижаване на ВОН само с монотерапия.

Приложение: Препоръчаната доза при юноши и възрастни е 1 к в болното око 2 пъти на ден (през интервали от 12 h). Повишено внимание при предписването на пациенти с депресия, ортостатична хипотония, МСБ.

Нежелани реакции: Ксеростомия, хиперемия на очите, главоболие, сърдечни аритмии.

PHENYLEPHRINE (вж. гл. S01GA)

S01EB М-холиномиметици

PILOCARPINE – INN (АТС код: S01EB01)

● **Pilocarpinum hydrochloricum** (Софарма АД) – колири с концентрация 1% и 2% във флакони по 10 ml (оп. по 1 бр.).

▲ Пилокарпинът е алкалоид, изолиран от листата на *Pilocarpus pinnatifolius jaborandi*. Накапан в очите, той стимулира М-холинорецепторите в m. sphincter pupillae, предизвиква миоза, разширява иридо-корнеалния ъгъл, понижава ВОН и нагажда окото за близко виждане.

Показания: Остър глаукомен пристъп; вторична глаукома (свързана с тромбоза на централната вена на ретината, остра непроходимост на ретиналната артерия, атрофия на зрителния нерв, пигментна дегенерация на ретината), абсцес на роговицата; за отстраняване на мидриаза, предизвикана от М-холинолитичи.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: В началния стадий се прилагат 1–2 к 1% разтвор на пилокарпинов хидрохлорид 2–4 пъти на ден. При по-високи стойности на ВОН се използват 1–2 к от двупроцентния разтвор 2–4 пъти на ден, а при тежки случаи освен това вечер се прилагат 1–2 к 2% разтвор на пилокарпин. При остър глаукомен пристъп същият препарат се накапва през 30 min.

Нежелани реакции: Рядко – главоболие, ринорея, кихане, при продължително приложение – фоликуларен конюнктивит, контактен палпебрален дерматит, силно изразена миоза (диаметър на зениците 1–1,5 mm); фармакогенно късогледство, засилващо се привечер и нощем (при силно изразена миоза); влошаване на зрението при съпътстваща начална катаракта. **Противопоказания:** Ирит, иридоциклит, парадоксална реакция към пилокарпин при застойна форма на глаукома, шофиране вечер или през нощта. Подобно на други колири пилокарпинът не трябва да се използва повече от 4 седмици след отваряне на флакона.

PILOCARPINE & TIMOLOL (АТС код: S01EB51)

● **Fotil®** (Santen Oy) – колив 5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Fotil forte®** (Santen Oy) – колив 5 ml във флакони (оп. 1 бр.).

В 1 ml Fotil има 5 mg тимолол и 20 mg пилокарпин, а в 1 ml Fotil forte – 5 mg тимолол и 40 mg пилокарпин. Показан при първична откритоъгълна глаукома и капсулирана глаукома. Прилага се по 1 к Fotil два пъти на ден в болното око. При недостатъчна ефективност се предписва 1 к/12 h Fotil forte.

S01EC Инхибитори на карбоанхидразата, моно- и комбинирани препарати

ACETAZOLAMIDE* – INN (АТС код: S01EC01)

BRINZOLAMIDE – INN (АТС код: S01EC04)

● **Azopt®** (Alcon Laboratories) – очна суспензия 1% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Brinzolamide Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – очна суспензия 1% 5 ml (оп. 1 и 5 бр.). ● **Brinzolamide Sandoz®** (Actavis Group PTC ehf.) – очна суспензия 1% по 5 и 10 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Brizadopt®** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – очна суспензия 1% 5 ml (оп. по 1 и 3 бр.).
▲ Brinzolamide е инхибитор на карбоанхидразата, който при накапване в очите намалява секрецията на вътреочна течност и понижава ВОН.

Показания: Първична откритоъгълна глаукома

Приложение: По 1 к 2 пъти дневно в болното око.

Нежелани реакции: Замъглено зрение няколко минути след приложение на препарата, усещане за чуждо тяло в окото. **Противопоказания:** ХБН.

BRINZOLAMIDE & BRIMONIDINE – INN (АТС код: S01EC54)

● **Simbrinza®** (Alcon Lab. Ltd) – очна суспензия 8 ml, съдържащи бринзоламид 10 mg/ml и бримонидин тартарат 2 mg/ml във флакон (оп. 1 бр.). Показан за понижаване на ВОН при възрастни с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, при която монотерапията не осигурява нормализирането му. Предписва се по 1 к в болното око 3 пъти на ден. В случай, че пациентът използва и друг колив, между накапването им трябва да има интервал поне 5 min.

DORZOLAMIDE (АТС код: S01EC03)

● **DorZEX®** (Софарма АД) – колив 2% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Nodom®** (Polfa S.A.) – колив 2% 5 ml (оп. 1 бр.). ● **Of涕or®** (Jelfa SA) – колив 2% 5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ● **Trusopt®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – колив 2% 5 ml (оп. 1 бр.).

▲ Дорзоламид е локално активен инхибитор на карбоанхидразата.

Показания: Широкоъгълна глаукома, псевдоексфолиативна глаукома и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: По 1 к/8 h. В случай че се използва втори локален офталмологичен агент лекарствата, трябва да се накапват най-малко през интервали от 15 min.

Нежелани реакции: Горчив вкус; парене и сърбеж в окото; неясно най-често замъглено зрение, сълзотечение, конюнктивит, възпаление на клепача, главоболие, повдигане, конюнктивит и блефарит, кожни обриви, предни увеити,

електролитен дисбаланс, ацидоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите, тежко увреждане на бъбреците и/или черния дроб; комедикация с високи дози салицилати.

S01ED Бета-блокери

BETAXOLOL – INN (АТС код: S01ED02)

●**Betoptic S**[®] (Алкон България ЕООД) – кохир 0,25% 5 ml (оп. 1 бр.). ▲ Има селективно β₁-блокиращо действие. Понижава както повишеното, така и нормалното ВОН, което е свързано с намаляване продукцията на вътреочна течност. При локално приложение ефектът му се проявява след около 30 min, достига максимум в края на втория час и продължава 12 h.

Показания: Хронична откритоъгълна глаукома и очна хипертензия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Преди накапване кохирът се разклаща между дланите на ръцете, за да се получи хомогенна суспензия. Препаратът се прилага по 1 или 2 к/12 h. В случай на накапване на по-голямо количество трябва да се направи промивка с физиологичен разтвор.

Нежелани реакции: Неясно зрение, повърхностни точковидни кератити, фотобоязън, сълзотечение, чувство за чуждо тяло, сърбеж, сухота в очите, зачервяване, възпаление, болка в очите, намаление на зрителната острота, алергични явления, отслабване на чувствителността на роговицата, оток, анизокория. В случай на резорбция рядко се наблюдават *системни странични ефекти*: брадикардия, АВ блок, СН; диспнея, астматичен пристъп, гъсти бронхиални секрети, дихателна недостатъчност; световъртеж, депресия, главоболие, световъртеж, летаргия, мускулна слабост, миалгия; косопад, глосит, епидермална некролиза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бетаксолол, брадикардия, АВ блок, СН. Комедикацията с орален бета-блокери при пациенти с АХ и/или ИБС изисква внимателно наблюдение и кардиологична консултация.

TIMOLOL – INN (АТС код: S01ED01)

●**Arutimol**[®] (Chauvin ankerpharm GmbH) – кохир с 0,5% 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●**Cusimolol**[®] (Алкон България ЕООД) – кохир 0,5% във флакони по 5 ml (оп. по 1 бр.). ●**Geltim**[®] (Laboratoires Thea) – очен гел 1 mg/g в едноразова опаковка гел, съдържащ 30 дози в опаковка. ●**Ofatan-Timolol**[®] (Santen Oy) – кохир 0,25% и 0,5% по 5 ml в полиетиленов флакон (оп. по 1 бр.). ●**Nyolol**[®] (Novartis Pharma GmbH) – очен гел 0,1% 5 g в полиетиленов флакон (оп. по 1 и 3 бр.). ●**Timolol Vision**[®] (Антибиотик – Разград АД) – кохир 0,5% 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●**Timoptic**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – кохир с концентрация 0,25 и 0,5% във флакони по 5 ml (оп. по 1 бр.). ●**Unitimolol**[®] (Unimed Pharma spol. s.r.o.) – кохир 0,5% в полиетиленови флакони 5 ml (оп. 3 бр.) и 10 ml с дозатор (оп. 1 бр.). ▲ Тимолол е *неселективен бета-блокери*. При локално приложение той понижава ВОН. Ефектът му се проявява след около 20 min, достига максимум след 1 до 2 h и отзвучава напълно след 24 h. Понижаването на ВОН вероятно се дължи на намаляване продукцията на вътреочна течност и улесняване на оттичането ѝ. Тимололът не променя големината на зениците и не повлиява зрителната острота.

Показания: Хронична глаукома с отворен иридокорнеален ъгъл, вторична глаукома.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Прилага се по 1 к 0,25% разтвор/12 h в очите. При недостатъчен ефект се използва 0,5% разтвор. ПД е 1 к 0,25%/24 h. След отваряне на флакона препаратът не трябва да се използва по-дълго от 30 дни.

Взаимодействия: Тимололът може да се комбинира с холиномиметици, адреналин, ацетазоламид.

Нежелани реакции: Брадикардия, главоболие, АВ блок (вж. още Betaxolol). **Противопоказания:** Брадикардия, АВ блок, сърдечна декомпенсация; повишена чувствителност към бета-блокери; ХОББ; деца.

TIMOLOL & BRIMONIDINE (АТС код: S01ED51)

●**Luxfen Combi**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 5 ml, съдържащ 2 mg/ml бримонидин тартарат (агонист е предимно на пресинаптичните α₂-адренергични рецептори) и 5 mg/ml тимолол малеат (бета-блокери) в полиетиленови бутилки с капкомер (оп. по 1, 3 и 6 бр.).

Показания: Повишено ВОН при пациенти с откритоъгълна или псевдоексfolиативна глаукома, ако монотерапията с локален бета-блокери е неефективна.

Приложение: По 1 к в засегнатото око два пъти на ден.

Нежелани реакции: Безсъние, безапетитие, замаяване, парестезии, главоболие, конюнктивит, иридоциклит, преходна миопия. **Противопоказания:** Бронхиална астма, тежка ХОББ, синусова брадикардия, АВ блок, тежка ХСН, КК < 30 ml/min, повишена чувствителност към продукта.

TIMOLOL & BRINZOLAMIDE (АТС код: S01ED51)

●**Azarga**[®] (Alcon Laboratories UK Ltd) – кохир 5 ml (оп. 1 бр.). Кохирът съдържа 1% бринзоламид (карбоанхидразен инхибитор) и 0,5% тимолол (бета-блокери). Показан за понижаване на ВОН при възрастни с откритоъгълна глаукома, в случай, че монотерапията е неефективна. Прилага се по 1 к два пъти на ден в асегнатото око (очи).

TIMOLOL & DORZOLAMIDE (АТС код: S01ED051)

●**Cosopt**[®] (Santen OY) – кохир 7,5 ml, съдържащ 20 mg/ml дорзоламид (карбоанхидразен инхибитор) и 5 mg/ml тимолол малеат (бета-блокери) (оп. 1 бр.). ●**Cosopt PF**[®] (Santen OY) – кохир, съдържащ 20 mg/ml дорзоламид и 5 mg/ml

тимолол малеат в сашета (оп. по 30 и 60 бр.). Всяко саше съдържа по 15 еднодозови опаковки от 0,2 ml. ●**Dorzolol SD®** (Тева Фармасюткиклс България ЕООД) – еднодозови опаковки от 0,2 ml в сашета (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Of涕idorix®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). В 1 ml се съдържа 20 mg/ml дорзоламид и 5 mg/ml тимолол малеат. ●**Of涕idorix PF®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). Показан при откритоъгълна и псевдоексфолиативна форма на глаукома. Прилага се по 1 к в засегнатото око през 12 h. При комедикация с други кохирати между накапването на двата кохирата е необходим интервал от 10–15 min. Не се препоръчва носенето на меки контактни лещи.

TI MOLOL & LATANOPROST (ATC код: S01ED51)

●**Ganfort®** (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – кохир, съдържащ латанопроуст (селективен агонист на PGF_{2α}-рецепторите) (30 mcg/ml) и тимолол (бета-блокери) (5 mg/ml) в полипропиленови бутилки по 2,5 ml с апликатор-капкомери (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Glauaxat®** (Софарма АД) – кохир във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). В 1 ml Glauaxat се съдържа 50 mcg латанопроуст и 6.8 mcg тимолол малеат. ●**Laprol®** (Actavis Group PTC ehf.) – кохир във флакони по 2,5 ml (оп. 1 бр., с капкомери). В 1 ml Laprol се съдържа 50 mcg латанопроуст и 6.8 mcg тимолол малеат. ●**Latacom T®** (Тева Фармасюткиклс България ЕООД) – кохир във флакони по 2,5 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml Latacom T се съдържа 50 mcg латанопроуст и 6.8 mcg тимолол. ●**Lataneau Plus®** (Алапис България ЕООД) – кохир в пластмасови флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр., с апликатор – капкомери). ●**Ophtaprost TIM®** (Sandoz d.d.) – кохир, съдържащ латанопроуст 50 mcg/ml и тимолол 5 mg/ml във флакон 2,5 ml с апликатор-капкомери (оп. по 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 и 12 бр.). ●**Timlatan®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Xalacom®** (Pfizer Europe MA EEIG) – кохир, съдържащ латанопроуст (50 mcg/ml) и тимолол (5 mg/ml) в полипропиленови бутилки по 2,5 ml с апликатор-капкомери (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Xaloptic Combi®** (Pharmaceutical Works Popharma SA) – кохир, съдържащ латанопроуст (50 mcg/ml) и тимолол (5 mg/ml) във флакони по 2,5 ml с откапващ апликатор (оп. по 1, 3 и 6 бр.). Кохирът е показан за понижаване на ВОН при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертензия, при които монотерапията с бета-блокери е била неефективна. Препоръчителната ДД при възрастни (вкл. ПНВ) е 1 к в болното око.

TI MOLOL & TRAVOPROST (ATC код: S01ED51)

●**Duo trav®** (Alcon Laboratories Ltd) – кохир, съдържащ травопроуст (40 mcg/ml) и тимолол (5 mg/ml) в полипропиленови бутилки по 2,5 ml с апликатор-капкомери и капачка на винт (оп. по 1, 3 и 6 бр.). Duo Trav е показан за намаляване на повишения офталмотонус при болни с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, която не се повлиява достатъчно от локална апликация само на бета-блокери или аналог на PGF_{2α}. На възрастни, вкл. ПНВ Duo Trav се прилага по 1 к на ден в конюнктивалния сак на болното око. Всеки ден кохирът трябва да се накапва по едно и също време. ●**Taptiqom®** (Santen Oy) – кохир 0,3 ml в еднодозови полиетиленови опаковки в пликче (оп. по 90 бр.). В 0,3 ml кохир има 1.5 mg тимолол и 4.5 mcg трафлупрост. Препоръчителната ДД за възрастни е 1 к в конюнктивалния сак на засегнатото око. Една опаковка от 0.3 ml съдържа ДД за лечение и на двете очи. Неизползваният разтвор се изхвърля веднага.

S01EE Аналози на PGF_{2α}

BIMATOPROST – INN (ATC код: S01EE03)

●**Bimagan®** (S.C. Romapharm Co S.R.L.) – кохир във флакони по 2.5 и 3.3 ml с концентрация 0,1 mg/ml в полиетиленов флакон с вграден капкомери (оп. 1 и 3 бр.). ●**Bimatoprost Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – кохир с концентрация 0,1 mg/ml във флакони с обем 2,5 или 3 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Bimatoprost Tiefenbacher®** (Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG) – кохир 3 ml с концентрация 0,3 mg/ml в полиетиленов флакон с вграден капкомери (оп. 1 бр.). ●**Glabrilux®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 3 ml с концентрация 0,3 mg/ml в полиетиленов флакон с вграден капкомери (оп. 1 бр.). ●**Lumigan®** (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – кохир с концентрация 0,03% и 0,01% във флакони по 3,0 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml има около 40 к, а 1 к съдържа приблизително 7.5 mcg биматопроуст.

Показания: Намаляване на повишения офталмотонус при хронична откритоъгълна глаукома и очна хипертензия при възрастни (като монотерапия или като допълнителна терапия към бета-блокери).

Приложение: По 1 к в засегнатото око (очи) 1 път на ден вечер.

Противопоказания: Свръхчувствителност към компонентите на кохирата.

LATANOPROST – INN (ATC код: S01EE01)

●**Akistan®** (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. 1 бр.). ●**Arulatan®** (Dr Gerhard Mann Chem. Pharm. Fabrik GmbH) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 6 бр.). ●**Glautan®** (Софарма АД) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. 1 бр.). ●**Unilat®** (Unimed Pharma spol. s r.o.) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ●**Latacom®** (Jadran Galenski Lab. d.o.o.) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). Кохирът съдържа общо около 80 к. ●**Latanomed®** (Алапис България ЕООД) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 6 бр.). ●**Latanoprost Actavis®** (Actavis Group PC ehf) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Latanoprost Cipla®** (Cipla Europe NV) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Latalux®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Monopost®** (Laboratoires Thea) – разтвор на капки за очи 10 mcg/0.20 ml в еднодозово саше-контейнер от полиетилен/алуминий/кополимер (оп. по 1, 2, 5, 6, 10, 18, 30 и 90 бр.). ●**Pharmecol®** (Pharmex SA) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ●**Xalatan®** (Pfizer Enterprises SARL) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. 1 бр.). ●**Xaloptic®** (Pharmaceutical Works Popharma SA) – кохир 50 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ▲ Селективен агонист на PGF_{2α}-рецепторите, който засилва дренажа на хуморална течност и понижава ВОН. Ефектът се

проявява 3 до 4 h след накапване на колира, достига максимум след 8–12 h и продължава 24 h. Ако пациентът носи меки контактни лещи, те могат да се поставят най-малко 15 min след накапването.

Показания: Откритоъгълна глаукома и очна хипертензия.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: По 1 к (= 1,5 mcg) в болното око 1 път на ден. Срокът на годност след отваряне на опаковката е 4 седмици.

Взаимодействия. При комедикация с други антиглаукомни средства се наблюдава адитивен ефект. При комбинирана терапия отделните колири се прилагат през интервал не по-кратък от 5 min.

Нежелани реакции: Хиперемия, усещане за corpus alieni oculi, рядко – оток, ирит/увеит, обрив. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към латанопрол, бензалкониев хлорид (консервант) или някое помощно вещество.

TRAFALUPROST – INN (ATC код: S01EE05)

● **Taflostan®** (Santen Oy) – колир с концентрация 15 mcg/0,3 ml в еднодозови полиетиленови опаковки (оп. по 10 и 90 бр.). Представява флуориран аналог на PGF_{2α}. Намалява ВОН. Ефектът продължава 24 h. Показан при откритоъгълна глаукома и очна хипертензия. Препоръчителната доза е 1 к в конюнктивалния сак на засегнатото око 1 път на ден, вечер.

TRAVOPROST – INN (ATC код: ATC код: S01EE04)

● **Bondulc®** (Actavis Group PTC ehf) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Izba®** (Alcon Laboratories UK Ltd) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). *Разрешен от EMA.* ● **Provastar®** (Rafarm S.A.) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Travapress®** (S.C. Romapharm Co. S.R.L.) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ● **Travaprost Pharmathen®** (Pharmathen S.A.) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Travaprost Teva®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1, 3 и 6 бр.). ● **Travatan®** (Alcon Laboratories UK Ltd) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Vizitav®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – колир с концентрация 40 mcg/ml във флакони по 2,5 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ▲ Travatan е аналог на PGF_{2α}. Той стимулира PGF_{2α}-рецепторите и понижава ВОН чрез засиване оттичането на вътреочна течност. Ефектът му започва 2 h след накапване и достига максимум след около 12 h. Намаленото ВОН се поддържа в продължение на 24 h. Подобно на другите локални простагландинови PGF_{2α}-аналози Travatan, повишава увеосклералния отток.

Показания: Възрастни пациенти (вкл. ПНВ) с очна хипертензия или откритоъгълна глаукома, непонасящи или неповлияващи се от други лекарства. Може да се използва за провеждане на монотерапия или като съпътстваща терапия.

Приложение: Препоръчаната ДД Travatan е 1 к в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) вечер. Препоръчва се *притискане на назолакрималния канал или внимателно затваряне на клепача* непосредствено след накапването. По този начин по принцип се намалява системната резорбция на прилаганите в очното лекарства, а с това – и системните НЛР. В случай на замяна на един антиглаукомнен локален препарат с Travatan, първият препарат трябва да се спре, като след изчакване от 24 h трябва да се започне новото лечение. Дори при тежки чернодробни и бъбречни увреждания (КК < 14 ml/min) не е необходима промяна в дозировката на Travatan. В случай, че след накапване на Travatan се появи краткотрайно замъгляване на зрението, се изчаква зрението да се проясни преди шофиране или работа с машини.

Взаимодействия: Travatan потенцира антиглаукомния ефект на тимолола (0,5%) и бримонидина* (0,2%).

Локални НЛР: Очна хиперемия (в 36,7% от наблюдаваните клинични случаи), която най-често е умерено изразена и прогресивно намалява с времето. Други НЛР: очен пруритус, очен дискомфорт (краткотрайно парене или щипане по време на самото накапване), болка в очото, ксерофтальмия, усещане за чуждо тяло, промяна в цвета на ириса, фотофобия, кератит; по-рядко – сълзене, замъглено зрение, конюнктивити, удължаване на миглите, дразнене, ирити, оток на клепача, усещане за залепване на клепача, фоликули на конюнктивата, намаляване на зрителната острота, блафарити, болка в областта около веждите. **Системни НЛР:** Главоболие; хипотензия, брадикардия; периорбитално потъмняване на кожата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Travatan или някое от помощните вещества на колира, кърмене, пациенти под 18 г.

S01F Мидриатици и циклоплегичи

S01FA М-холинолитици

ATROPINE – INN (ATC код: S01FA01)

● **Atropine Vision®** (Антибиотик – Разград АД) – колир 1% 10 ml в пластмасов флакон с откапващо устройство (оп. 1 бр.). Атропинът е М-холинолитик, който се прилага в хода на лечение на ирит и увеит. По този начин се обездвижва ирисът и цилиарният мускул с цел предпазване от образуване или разкъсване на задни синехии. Освен това като мощен циклоплегик, атропинът се използва при определяне рефракцията на деца под 6 г., а също при деца с конвергентен страбизъм. (1) При увеит се прилага по 1 к атропин в болното око от 2 до 3 пъти на ден. (2) За определяне на рефракцията на деца под 6-годишна възраст той се накапва в доза 1 к в очите (очите) 1 до 2 h преди изследването в продължение на 1–3 дни. След накапване очите трябва да се затворят в продължение на 2–3 min. Атропиновият колир е противопоказан при болни със затвореноъгълна глаукома, тесен преднокамерен ъгъл, повишена чувствителност.

CYCLOPENTOLATE – INN (ATC код: S01FA04)

●**Cyclogyl®** (Алкон България ЕООД) – кохир 1% 10 ml в пластмасов флакон с откапващо устройство (оп. 1 бр.).

Показания: За разширение на зеницата при офталмоскопия и/или циклоплегия при измерване на рефракцията; предизвикване на мидриаза с цел предотвратяване или лечение на синехии, свързани с кератити, ирити, иридоциклити, хореидити.

Приложение: За диагностични цели кохирът се накапва в доза 1 к в конюнктивалния сак на окото (очите). Ако е необходимо процедурата може да се повтори след 5 до 10 min, за да се получи желаната мидриаза. Пълно възстановяване на зеницата се наблюдава след 24 h. За терапевтични цели продуктът се прилага по 1 к в болното око 3 до 4 пъти на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към кохира, закритоъгълна глаукома.

TROPICAMIDE – INN (ATC код: ATC код: S01FA06)

●**Unitropic®** („Феникс медика – Ася Попова“ ЕООД) – кохир 1% 5 ml в полиетиленови флакони (оп. 1 и 3 бр.) и 10 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml има 35 к. Мидриатичен и циклоплегичен агент. ▲ Тропикамид е синтетичен М-холинолитик. При накапване в очите на 1 к 0,5% разтвор се развива мидриаза след 10 min и след още 15 min се достига максималния ефект, който се поддържа около 1 h. След това мидриазата отслабва. Зеницата възстановява първоначалния си размер след 5–8 h.

Показания: За получаване на мидриаза при изследване на задния очен сегмент; за получаване на циклоплегия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: За *фундоскопия* в очите се накапват по 1–2 к 15 до 20 min преди изследването. За предизвикване на циклоплегия с цел изследване на рефракцията се накапват 1 или 2 к, като след след 15–20 min процедурата се повтаря. При пациенти, при които не се наблюдава ефект до 20–30 min, може да се накапе допълнително по 1 к в очите. За предоперативна мидриаза (напр. преди фотокоагулация) тропикамид се прилага в доза 1–2 пъти по 1 к/5 min 15 min преди интервенцията.

Нежелани реакции: Повишаване на ВОН; преходно смъдене, ксеростомия, зрителни смущения, фотофобия, тахикардия, алергични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тропикамид, тясноъгълна глаукома.

TROPICAMIDE & PHENYLEPHRINE & LIDOCAINE (ATC код: ATC код: S01FA56)

●**Mydrane®** (Laboratoires Thea) – инжекционен разтвор 0.6 ml в кафяви стъклени ампули плюс стерилни филтърни игли с размер 5 микрона (оп. по 1, 20 и 100 бр.). В една ЕД от 0,2 ml се съдържа: тропикамид – 0.04 mg, фенилефрин – 0.62 mg и лидокаин – 2 mg.

Показания: За получаване на мидриаза и вътреочна анестезия при операция на катаракта при възрастни, вкл. ПНВ.

Приложение: Пет минути преди извършване на предоперативната анестетична процедура и първия разрез, в окото се поставят 1 до 2 к очен анестетик. В началото на операцията офталмологът инжектира бавно вътрекамерно 0.2 ml Mydrane. Инжектирането се извършва с помощта само на 1 инжекция през страничния или основния отвор.

Предупреждения и предпазни мерки: Нема клиничен опит от използване на Mydrane при пациенти с ИЗЗД, пациенти със заболяване на роговицата, увеит, наранявания на окото или операция на катаракта, комбинирана с роговична трансплантация. Mydrane води до неизмерими или много ниски системни концентрации на активните вещества. Независимо от това не може да бъде изключен риск от проява на НЛР при пациенти със съпътстващи АХ, хипертиреозидизъм, ДХП, епилепсия, брадикардия, застойна СН. Ефикасността и безопасността на Mydrane при деца не е установена.

Нежелани реакции (с честота от 1/1000 до 1/100): Главоболие, кератит, цистиден макуларен едем, повишено ВОН, руптура на задната капсула, очна хиперемия, хипертензия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, бременност, кърмене.

S01FB Алфа-адреносиметични, без антиглаукомни препарати

PHENYLEPHRINE – INN (ATC код: S01FB01)

●**Phenylephrin Vision®** („Антибиотик – Разград“ АД) – кохир 2,5% 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ▲ Фенилефринът е алфа-адреносиметик, контрахиращ m. dilatator pupillae и предизвикващ мидриаза. Намалва също продукцията на вътреочна течност.

Показания: Увеити (за разкъсване на синехии или предотвратяване на тяхната поява), хирургични интервенции, изследване на рефракцията без циклоплегия, широкоъгълна глаукома (едновременно с миотици) и др.

Приложение: (1) За предизвикване на вазоконстрикция и мидриаза фенилефрин се накапва в доза 1 к в засегнатото око/очи. При необходимост тази доза се повтаря не по-рано от 1 h. Препоръчително е няколко минути преди накапване на алфа-адреносиметика да се приложи локален анестетик. (2) При увеити и задни синехии в засегнатото око се поставя 1–2 пъти по 1 к 2,5% разтвор на фенилефрин. МДД е 3 к. Ако е нужно, същото лечение се повтаря на следващия ден. По преценка, към терапията може да се добавят топли компреси и атропин. (3) Офталмоскопия. След 15 до 30 min с к се осигурява адекватна мидриаза с продължителност 1 до 3 h.

Нежелани реакции: Замъгляване на зрението, фотофобия, очна хиперемия; екстрасистолия, палпитации, тахикардия, АХ, замаяност, контактен дерматит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към фенилефрин, закритоъгълна глаукома, АХ, тахикардия, аневризма, тиреотоксикоза, ИЗЗД, комедикация с МАОИ, ТЦА или АХЛ.

PHENYLEPHRINE & KETOROLAC (ATC код: S01FB51)

●**Omidria®** (Almas Pharma Servis Ltd) – концентрат 4 ml за приготвяне на разтвор а интраокуларна иригация. В 1 ml концентрат се съдържат: фенилефрин (алфа-агонист, мидриатик) – 10.2 mg и кеторолак (НСПВЛ, неселективен COX инхибитор) – 2.88 mg. Показан при възрастни за *интраоперативно поддържане на мидриаза*, предотвратяване на интраоперативна миоза и намаляване на острата постоперативна болка след интраокуларно хирургия и заместване на лещата.

S01G Деконгестанти и антиалергични средства

S01GA Алфа-адреномиметици

NAPHAZOLINE – INN (ATC код: S01GA01)

●**Proculin®** (Chauvin ankerpharm GmbH) – колик 0,03% 10 ml във флакон с капкомер (оп. по 1 и 10 бр.). Показан при неинфекциозни и алергични конюнктивити. При възрастни и деца над 6 г. се накапват 3 x 1 k в очите до отзвучаване на симптомите (максималната доза е 4 x 1 k на ден); при деца от 3 до 6 г. – 2 x 1 k на ден. Лечението продължава до 7 дни.

PHENYLEPHRINE – INN (ATC код: S01GA05)

●**Mydfrin®** (Алкон България ЕООД) – колик 2,5% 5 ml в пластмасов флакон (оп. 1 бр. с апликатор-капкомер). ▲ При локално приложение в очите стимулира алфа-адренергичните рецептори и намалява продукцията на вътреочната течност, постъпваща в предната камера. Предизвиква *мидриаза*. Има и вазоконстриктивен ефект.

Показания: За разширение на зеницата при увеити с цел разкъсване на задни синехии или за предотвратяване появата им; за изследване на рефракцията без предизвикване на циклоплегия; при фундоскопски и при други диагностични изследвания; глаукома с широко отворен преднокамерен ъгъл.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: *Дозировката* и продължителността на лечението се определят от лекуващия лекар.

Нежелани реакции: Локални – замъглено виждане, фотофобия, сълзотечение; *системни* – тремор, хипертензия, стенокарден пристъп, рефлексна брадикардия, сърдечни аритмии, главоболие. **Противопоказания:** Болни с тесен преднокамерен ъгъл и закритоъгълна глаукома; недоносени новородени с ниска т. м.; възрастни пациенти с тежки кардиоваскуларни и/или цереброваскуларни заболявания; по време на хирургични интервенции в случай, че е нарушена роговичната епителна бариера; повишена чувствителност към фенилефрин.

SPERSALLERG® (ATC код: S01GA52) (Lab. Thea) – колик 10 ml във флакон-капкомер (оп. 1 бр.). В 1 ml има antazoline 0,5 mg и tetryzoline 0,4 mg. ▼ Системната резорбция на тетризолина след локално приложение е много ниска за разлика от тази на антазолина. ▲ Тетризолинът е вазоконстриктор с алфа-адреномиметично действие, антазолинът е блокер на H₁-рецепторите. Комбинираният препарат Spersallerg отстранява алергични симптоми, предизвикани главно от хистамин, като не повлиява диаметъра на зеницата, акомодацията и ВОН.

Показания: Иритативен конюнктивит, алергични възпалителни състояния на конюнктивата (напр. при пролетен катар).

Приложение: По 1 k няколко пъти дневно.

Нежелани реакции: Краткотрайно слабо парене непосредствено след накапване на колира; в единични случаи – цефалгия; главно при бебета – унесеност и тахикардия. Пациентите не трябва да носят контактни лещи по време на лечението със Spersallerg. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към съставките на Spersallerg; закритоъгълна глаукома.

TETRYZOLINE – INN (ATC код: S01GA02)

●**Sensilux Unimed Pharma®** (Unimed Pharma Ltd.) – колик 0,5% 10 ml (оп. 1 бр.). ●**Visifrin Adipharma®** (Адифарм ЕАД) – колик 0,5% 15 ml (оп. 1 бр.). ●**Visine®** (McNeil Product Ltd) – колик 0,5% 15 ml (оп. 1 бр.). *Имидазолов алфа-адреномиметик.*

Показания: За намаляване отока на конюнктивата, предизвикан от дим, вятър, хлорирана вода, светлина; сенна хрема, различни полени.

Приложение: По 1 k във всяко око 2 до 3 пъти на ден. Трябва да се избягва директния контакт на тетризолин (тетрахидрозолин) с меки контактни лещи поради възможност от помътняване на лещата. При лечение с тетризолин няма противопоказания за носене на контактни лещи, но те трябва да се отстраняват преди неговото накапване и да се поставят отново след около 10 min. Тетризолин се прилага само при слаби раздразнения на окото. Ако през първите 48 h не настъпи облекчаване на симптомите и зачервяването и дразненето персистират или дори се увеличават, се налага прекъсване на лечението и консултация с офталмолог. Дразнене или зачервяване на очите, дължащи се на сериозни заболявания на окото като различни инфекции, чуждо тяло или корнеална травма, също изискват лекарска намеса. Спешна консултация с офталмолог е необходима, ако се появят силни болки в окото със или без главоболие, загуба на зрението, поява на плаващи петна в зрителното поле, остро зачервяване на очите, болка при експозиция на светлина или диплопия. Тетризолин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със тежки ССЗ, хипертиреозидизъм, ЗД.

Нежелани реакции: Хиперемия, парене и усещане на сухота на лигавицата, мидриаза; палпитации, главоболие, тремор, слабост, изпотяване, повишаване на артериалното налягане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някои от компонентите на тетризолин, сух ринит, глаукома, деца под 2 г., бременност и лактация.

S01GX Други антиалергични препарати

AZELASTINE – INN (АТС код: R01AGX07)

●**Allergodil®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – кохир 0,05% 10 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●**Antalerg Unimed Pharma®** 0.05% (Unimed Pharma Ltd.) – кохир 0,05% 10 ml във флакон (оп. 1 бр.).

Показания: Алергични конюнктивити и риноконюнктивити.

Приложение: По 1 к в очите 2 до 4 пъти на ден до отзвучаване на симптомите.

Нежелани реакции: Локален дразнещ ефект върху фаринкса, пресипналост на гласа.

CROMOGLYCIC ACID – INN (АТС код: S01GX01)

●**Bicromat®** (Софарма АД) – кохир 20 mg/ml във флакони по 10 ml (оп. 1 бр.). ●**Cromorom Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – кохир 2% 10 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). ●**Cusicrom®** (Алкон България ЕООД) – кохир 4% 10 ml (оп. 1 бр.).

▲ Лекарствените продукти предотвратяват дегрануляцията на мастоцитите. Това се дължи вероятно на вътреклетъчно повишаване на цАМФ и на пряко мембраностабилизиращо действие.

Показания: профилактика и лечение на алергични конюнктивити, блефаро- и кератоконюнктивити, еписклерити, иридоциклити.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: По 1–2 к в очите 3 до 4 пъти на ден. Кохирът се прилага докато пациентът е изложен на влиянието на различни алергени (полени, домашен прах, гъбни спори). По време на терапията с колира, поради съдържанието на детергента бензалкониев хлорид, не трябва да се носят контактни лещи.

Нежелани реакции: Локален дразнещ ефект върху фаринкса, пресипналост на гласа.

KETOTIFEN – INN (АТС код: S01GX08)

●**Zabak®** (Lab. Thea) – 5 ml (≥ 150 к) – кохир 0.25 mg/ml в многодозов пластмасов флакон с апликатор-капкомер (оп. 1 бр.).

Показания: Симптоматична терапия на сезонен алергичен конюнктивит.

Приложение: На деца над 3 г., възрастни и ПНВ кетотифен се назначава по 1 к в конюнктивалния сак 2 пъти на ден, като само преди първоначалната употреба (но не и след това) се изхвърлят 5 к от колира.

Нежелани реакции: Главоболіе, сънливост, обрив, ксеростомия.

OLOPATADINE – INN (АТС кодове: S01GX09 и R01AC08)

●**Alerpalux®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – кохир 0,1% 5 ml във флакон (оп. по 1 и 3 бр.). ●**Olopatadine Zentiva®** (Zentiva k.s.) – кохир 0,1% 5 ml във флакон (оп. 1 бр.). ●**Opatanol®** (Alcon Lab.) – кохир 0,1% 5 ml във флакон (оп. по 1 и 3 бр.). ▲ Олопатадин *потиска освобождаването на хистамин и други проинфламаторни медиатори* от конюнктивалните мастоцити. Той не променя значимо диаметъра на зениците.

Показания: Симптоматично лечение на сезонни алергични конюнктивити.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Препоръчаната ЕД за възрастни и деца над 3 г. е 1 к/30 mсg олопатадин в конюнктивалния сак в очите 2 пъти на ден (като интервалът между двете накапвания е 8 h). При съпътстваща терапия с друг кохир, трябва да има интервал от 10 min между отделните накапвания. При ПНВ не е необходима промяна в дозировката.

Очни НЛР: Сърбеж, очна хиперемия, секреция, кератит, сухота в окото, замъглено виждане, усещане за *corpus alienum*, фотофобия. **Системни НЛР:** Ксеростомия, ринит, еритем. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към олопатадин или някое от помощните вещества (бензалкониев хлорид, Е339, хлороводородна киселина, натриев хидроксид).

S01H Локални анестетици**S01HA Локални анестетици****OXYBUPROCAINE – INN** (АТС код: S01HA02)

●**Benoxi Unimed Pharma®** (Unimed Pharma Ltd.) – кохир 0,4% по 5 и 10 ml в полиетиленови флакони с дозатор (оп. по 1 бр.). ▲ Представява местен анестетик от групата на естерите на ПАБК. Ефектът му е силен, но краткотраен (15 до 29 min). Отличава се с добра поносимост и слаба антибактериална активност. Не повлиява ширината на зеницата и способността за акомодация.

Показания: Повърхностна анестезия на корнеята и конюнктивата при отстраняване на чужди тела, диагностични процедури (тонометрия, гониоскопия), подготовка за субконюнктивални и ретробулбарни инжекции.

Приложение: Между отделните накапвания очите трябва да са затворени. При анестезия на корнеята и конюнктивата за отстраняване на повърхностно разположени частици кохирът се прилага по 1 к/5 min 3 пъти. При анестезия на корнеята и конюнктивата за отстраняване на дълбоко разположени частици кохирът се прилага по 1 к през интервали от 30 до 60 s от 5 до 10 пъти. Преди диагностични процедури в конюнктивалния сак на изследваното око се поставят 1–2 к. Преди субконюнктивална или ретробулбарна инжекция оксипрокаин се накапва по 1 к/5 min 3 пъти.

Вазимодействия: Оксипрокаин потенцира действието на суксаметония и адреномиметичите. Намалява активността на бета-блокери и сулфонамидите. Кохирът е несъвместим с разтвори на флуоресцеин, сребърен нитрат, соли на живака и други алкални субстанции.

Локални НЛР: Временно парене и конюнктивална хиперемия, рядко – увреждане на корнеалния епител, корнеална ерозия, алергични прояви, микотични кератити (при честа апликация). **Системни (пострезорбтивни) НЛР:** Диспнея, анафилактичен шок, тахикардия, хипотензия, гърчове (токсична проява, свързана с предозиране). Няма специфичен антидот. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към оксипрокаиин, някое от помощните вещества (борна киселина, хлорхексидин) или други локални анестетици, инфекции на очите, деца под 2 г.

PROXYMETACAINE – INN (АТС код: S01HA04)

● **Alcaïne®** (Alcon – Couvreur N.V.) – колик 0,5% 15 ml в пластмасови флакони с отпаващо устройство (оп. 1 бр.).
▼ След локално приложение Alcaïne се резорбира и бързо се разгражда в плазмата. При предозиране може да се наблюдават системни НЛР. ▲ Проксиметакаин е мощен локален анестетик от *естерен тип*. Той блокира невроналната мембрана и предотвратява предаването на нервните импулси. При накапване анестезията започва след около 30 s и продължава 15 min.

Показания: За краткотрайна повърхностна анестезия при различни очни манипулации – измерване на ВОН, отстраняване на чуждо тяло и хирургични конци, вземане на конюнктивален или роговичен секрет, гониоскопия.

Приложение: При *тонометрия* и други краткотрайни очни интервенции се накапват 1 или 2 к във всяко око непосредствено преди изследването. При малки хирургични интервенции, като *отстраняване на чуждо тяло или хирургични конци* се накапват 1–2 к, като процедурата може да се повтори 2–3 пъти през интервали от 5–10 min. При *катарактна екстракция*, когато се изисква продължителна анестезия се накапват 3 до 5 пъти по 1–2 к на всеки 5–10 min. Тъй като мигателният ("blink") рефлекс е временно елиминиран, препоръчително е окото да бъде покрито с превръзка по време на процедурата. Alcaïne трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със ССЗ и хипертириозидизъм. Окото трябва да се пазят от възпаления по време на анестезията. Ако е обезцветен, коликът е негоден. Препаратът не трябва да се инжектира вътреочно!

Нежелани реакции: Рядко – локално дразнене, мидриаза, реакции на свръхчувствителност; при продължителна употреба – увреждане на роговицата, загуба на зрението и забавяне на лечението. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към проксиметакаин.

TETRACAINE – INN (АТС код: S01HA03)

● **Dicain®** (Софарма АД) – колик 0,5% 10 ml (оп. 1 бр. със стерил апликатор – капкомер). ▲ Локален анестетик от групата на естерите. Прониква през лигавиците. Има СПП 75,6%. Анестетичната му потентност е висока (= 16).

Показания: За предизвикване на *повърхностна анестезия в офталмологията при диагностични манипулации* (тонометрия, тонография, гониоскопия, ревизия на ерозирана роговица, оглед на периферията на очното дъно с контактни лещи, напасване на контактни лещи, ехобиометрия, еритроретинография, диафаноскопия, тракционни тестове при очедвигателни нарушения, тестове за слъзна секреция), *хирургични интервенции* (екстракция на чужди тела от роговицата и конюнктивата, лазерна и катарактална микрохирургия, премахване на корнеални и склерокорнеални шевове, субконюнктивално или интрабулбарно инжектиране, локална анестезия след операции за страбизъм и рефрактивна хирургия), *терапевтични болезнени интервенции* (фотоелектрична или снежна офталмия, отстраняване на блефароспазм), *предоперативна подготовка на окото* и др.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: *Коликът* се прилага по 1 до 2 к 2 до 3 пъти през 1 или 2 min. В този случай максимален локален анестетичен ефект се постига след около 10 min. Ефектът на тетракаин се удължава с адреналин (1–2 к 0,1%/1 ml/тетракаин) или ефедрин (1–2 к 2%).

Взаимодействие: При едновременното използване на два или повече локални анестетици се засилва тяхната токсичност. Токсичността на тетракаина се увеличава при комбинирането му с морфин или с demecarium*. Вазоконстрикторите потенцират анестетичния ефект на тетракаина. Комбинирането с тях обаче е противопоказано при хипертиреозидоза и ССЗ. Аналгетиците и анксиолитиците засилват анестетичния ефект на тетракаин. При комбинирането му със сулфонамиди техният бактериостатичен ефект отслабва. Активността на тетракаин намалява в кисела среда (възпалително огнище) и при едновременното прилагане с глюкоза, аналептици, калциеви препарати.

Нежелани реакции: При системна резорбция тетракаин води до тежка интоксикация с повръщане, главоболие, потискане на дишането, брадикардия, зрителни смущения, разстройство на съзнанието. Смъртта настъпва поради спиране на дишането! Препоръчва се профилактично 30 до 60 min преди тетракаинова анестезия орално да се приеме барбитуров хипнотик в лечебна доза. При развиваща се интоксикация повърхността на анестезираната лигавица се промива с 2% разтвор на натриев хидрокарбонат, сублингално се прилага нитроглицерин и се провежда симптоматична терапия. **Противопоказания:** Деца <10 г.; свръхчувствителност към тетракаин и други локални анестетици (особено от естерен тип).

S01J Диагностични ифталмалогични препарати

S01JA Оцветяващи средства

FLUORESCEIN – INN (АТС код: S01JA01)

● **Fluorescein Théa®** (Laboratoires Théa) – инжекционен разтвор 10% 5 ml в ампули (оп. 1 бр.).

Показания: Ангиография на очните дъна и съдовата мрежа на ириса.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: За възбуждане на флуоресценцията е необходимо осветяване със синя светлина (465 до 490 nm), а възбудената светлина е жълтозелена (пик 520 до 530 nm). Препаратът се инжектира венозно в една от кубиталните вени в доза 10% 5 ml. Елиминира се главно с урината в непроменен вид в продължение на 24 h.

Нежелани реакции: Оцвявяване на кожата, лигавиците и урината в продължение на около 24 h; повръщане, главоболие, локална болка в случай на екстравазация, флебит, остър глаукомен пристъп (предизвикан от мидриазата), колапс, уртикариални обриви, сърбеж, бронхоспазм. **Противопоказания:** Първите три гестационни месеца, повишена чувствителност към препарата, високи стойности на артериалното налягане в момента на изследването; тежки форми на бъбречна, сърдечна или белодробна недостатъчност.

S01L Лекарства за лечение на съдови офталмологични заболявания

S01LA Антинеоваскуларни лекарства

AFLIBERSEPT – INN (ATC код: S01LA05)

● **Eylea®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен разтвор 3.6 mg/90 микролитра в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). ▲ Представява димерен гликопротеин, състоящ се от части от извънклетъчните домени на рецептор 1 и 2 на човешкия VEGF, свързани с Fc частта на човешки IgG₁. Афлиберсепт блокира действието на VEGF и PlGF, които стимулират неоваскуляризацията.

Показания: Лечение на неоваскуларна (влажна) възрастова обусловена макулна дегенерация.

Приложение: Инжектира се при асептични условия *интравитреално* в доза 2 mg (50 микролитра разтвор). Прилага три пъти през 1 мес. (въвеждаща фаза) в болното око, след което през интервал от два месеца по преценка на лекуващия лекар.

Противопоказания: Свръхчувствителност към афлиберсепт, очна или околоочна инфекция, активно вътречно възпаление.

PEGAPTANIB SODIUM – INN (ATC код: S01LA03)

● **Masugen®** (Pfizer Europe MA EliG) – инжекционен разтвор 30 mcg в предварително напълнена спринцовка с номинален обем 90 микролитра (оп. 1 бр.). ▲ Масиген *инхибира ангиогения VEGF*.

Показания: Лечение на неоваскуларна (влажна) възрастова обусловена макулна дегенерация.

Приложение: Масиген се инжектира при асептични условия *интравитреално*. Той се прилага един път на 6 седмици (9 инжекции годишно) в болното око. Преди всяко инжектиране препаратът трябва да бъде проверен визуално за твърди частици и промяна в цвета. Преди инжектиране трябва да се приложи адекватна анестезия и профилактично – широкоспектърен локален микробицид. При някои пациенти след инжектиране на Масиген е наблюдавано преходно повишаване на ВОН. Затова е нужно мониториране на перфузията на главата на п. opticus и на ВОН. През първите 14 дни от началото на терапията пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за развитие на ендотелит. Те трябва да бъдат инструктирани незабавно за всеки симптом, насочващ за ендотелит.

Противопоказания: Очна или околоочна инфекция, свръхчувствителност към Масиген, кърмене, деца под 18 г.

VERTEPORFIN – INN (ATC код: S01LA01)

● **Visudyne** (Novartis Ophthalmics) – прах 15 mg (оп. 1 бр.). ▲ Препаратът съдържа *вертепорфин*, който се активира от лазерна светлина. Енергията, която той абсорбира, е необходима за освобождаване на кислород. Последният разрушава структурата, в която се натрупва. Вертепорфин се натрупва избирателно в бързодействащи се клетки, каквито са ендотелните клетки при хориоидална неоваскуляризация.

Показания: Ексудативна форма на сенилна макулна дегенерация с образуване на ретрофовеолна неоваскуларна мембрана.

Приложение: Лечението се провежда в два етапа. През *първия етап* се извършва i.v. инфузия на препарата в продължение на 10 min. През *втория етап* вертепорфин се активира с помощта на лазерен източник 15 min след започване на инфузията. Активирането продължава 83 s, при което се освобождава енергия от 50 J/cm².

Противопоказания: Бременност (поради установен тератогенен ефект при опити с плъхове), лактация; порфирия, тежка ЧН.

S01X Други офталмологични лекарства

CICLOSPORIN – INN (ATC код: S01XA18)

● **Ikerbis®** (Santen S.A.S.) – колик 0,1% в еднородови опаковки по 30 и 90 бр. Показан е при тежки форми на кератит у възрастни пациенти със синдрома на "сухото око", при които не е бил постигнат терапевтичен ефект с лекарства – заместители на слъзите. Назначава се по 1 к в засегнатото око 1 път на ден вечер преди лягане.

LIMBAL STEM CELLS, AUTOLOGOUS (ATC код: S01XA19)

● **Holocor®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – имплант в контейнер, съдържащ от 79 000 до 316 000 клетки/cm², еквивалентни на жива тъкан (оп. 1 бр.). Показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък едно- или двустранен дефицит на лимбални стволови клетки, свързан с наличие на повърхностна *неоваскуляризация на роговицата* в най-малко два нейни квадранта със засягане на централната ѝ част и тежко нарушена зрителна острота поради физични или химични изгаряния на окото. За биопсията са необходими поне 1 или 2 mm² неувреден лимб.

MERCAPTAMINE (CYSTEAMINE) – INN (АТС код: S01XA21)

● **Cystadrops®** (Orphan Europe SARL) – колик 3,8 mg/ml във флакони по 5 ml (оп. 1 бр.). ▲ Меркаптаминт превръща цистеина в цистеин-цистеинови дисулфици и намалява неговото натрупване в роговицата.

Показания: Отлагания от цистинови кристали в роговицата при възрастни и деца над 2 г. с цистиноза.

Приложение: По 1 к във всяко око 4 пъти на ден, в будно състояние. МДД е 4 к за всяко око. Най-краткият интервал на накарване е 4 h. В хода на терапията и след офталмологичен преглед дозата може да се намали до 1 к на ден.

Нежелани реакции: Болки в очите, замъглено зрение, очна хиперемия и сърбеж, повишено слъзоотделяне, усещане за чуждо тяло, оток на клепачите, хордеолум, залепване на очите и миглите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

OPHTHALMOGEL® (АТС код: S01XA20) (Унифарм АД) – гел във флакони 70 ml (оп. 1 бр.). Съдържа *целулозни деривати* 99,90%, тимерозал, EDTA-Dinatrium. Има *много добри хлъзгащи и оптични свойства* (пропуска близо 100% от спектъра на видимата светлина), което го прави удобен при работа с *оптични диагностични прибори* (като гониоскопи, триогледни контактни стъкла, панфундоскоп). Ophthalmogel се прилага чрез накарване върху контактното стъкло или повърхността на прибора и се опира върху роговицата.

1. Препарати, прилагани при катаракта

AZAPENTACENE – INN (АТС код: S01XA00)

● **Quinax®** („Алкон България“ ЕООД) – колик 0,015% във флакони по 15 ml (оп. 1 бр.). ▲ Според т. нар. *“квиноидна (хиноидна) теория”* за патогенезата на катарактата тиоловите групи на разтворимия протеин на лещата претърпяват окисление и протеинът дегенерира от квиноидната субстанция, образуваща се при патологичния метаболизъм на триптофана и тирозина. Препаратът Quinax има *афинитет към тиоловите групи*. Той предотвратява тяхното окисление в лещата и улеснява резорбцията на непрозрачните протеини. Освен това активира протеолитичните ензими в преднокамерната течност.

Показания: Катаракта, ако оперативното лечение трябва да се отложи или е противопоказано.

Приложение: По 1 до 2 к от 3 до 5 пъти на ден.

Противопоказания: Повишена чувствителност към съставките на колира.

POTASSIUM IODIDE UNIMED PHARMA® (АТС код: S01XA04) (G.L. Pharma GmbH) – колик 2% 10 ml в пластмасов флакон с капкомер (оп. 1 бр.). Подпомага резорбционните и метаболитните процеси в окоото при катаракта, улеснява резорбцията на кръв и ексудат от corpus vitreum, отслабва атерсклеротичните съдови промени в ретината и увеята, повлиява благоприятно паренхиматозните кератити. При възрастни деца над 12 г. се прилага по 1 к 2 до 4 пъти на ден. Противопоказан при повишена чувствителност към продукта, хронична пиодермия на лицето, хеморагична диатеза, бременност, кърмене, функционални щитовидни нарушения.

TAURINE*

● **Taufonum®** (Moschimpharm) – разтвор за инстилации 4% 1 ml в ампули. ▲ Тауринът е *аминокиселина, съдържаща сяра*. Образува се в организма при метаболизма на цистеин. Активира енергетичните, репаративните и регенеративните процеси. Нормализира функцията на клетъчните мембрани.

Показания: Дистрофични заболявания и/или при заболявания, съпроводени от резки нарушения в метаболизма на тъканите на очите – наследствена тапеторетинална абитрофия, дистрофия на роговицата, катаракта (сенилна, диабетична, травматична, лъчева), травми на роговицата, глаукома.

Приложение: Предписва се под форма на 4% *разтвор за инстилации* в доза от 2 до 3 к 2–4 пъти на ден в продължение на 3 мес. След пауза от 30 дни лечебните курсове се повтарят.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата.

2. Регенеративни стимуланти

DEXPANTHENOL – INN (АТС код: S01XA12)

● **Corneregel®** (Dr. Gerhard Chem.-Fabric GmbH) – течен очен гел 5% във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Декспантенол е *аналог на пантотеновата киселина*. Като Co-A участва в обмяната на веществата. Увеличава фибробластната пролиферация. Подпомага заздравяването на кожни рани около очите и на лигавични лезии.

Показания: Корнеални ерозии; за поддържаща локална терапия на кератит; термични и химически изгаряния; дистрофични заболявания на корнеята.

Приложение: Прилага се в доза 1 к в конюнктивалния сак 4 пъти на ден, а също и 1 к вечер преди лягане. Лечението продължава докато пациентът почувства субективно подобрене.

Противопоказания: Свръхчувствителност към декспантенол или някое от помощните вещества (EDTA, карбомер, натриев хидроксид).

SOLCOSERYL® (АТС код: S01XA00) (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – очен гел, приготвен като вискозен колик 0,83% 5 g в туби (оп. 1 бр.). Представява стандартизиран депротенизиран, неантигенен и апиригенен хемодиализат, получен от кръвта на бозаещи телета. Съдържа гликолипиди, нуклеозиди, нуклеотиди, аминокиселини, олигопептиди, незаменими микроелементи, електролити, междинни продукти на въглехидратната и мастната обмяна. ▲ Solcoseryl подобрява

използването на кислород и глюкоза от тъканите в условия на хипоксия. Той засилва обменните процеси. Стимулира биосинтеза на АТФ. Ускорява регенерацията. Стимулира ангиогенеза и способства за реваскуларизацията на исхемизираните тъкани.

Показания: Корнеални язви от различен произход; увреждания на роговицата при травми, изгаряне с киселини и основи; булозен и невропаралитичен кератит; дегенеративни роговични и/или конюнктивални патологични промени.

Приложение: Очният гел се прилага в доза 1 к 3–4 пъти на ден. Пациенти с тежки бъбречни и ССЗ изискват внимателна преценка за евентуална инфузионна терапия със Solcoseryl.

Нежелани реакции: Обриви, анафилактични реакции, локален оток и парене, промени във вкуса и цвета на зъбите.
Противопоказания: Повишена чувствителност към препарата.

3. Сълзозаместващи колири

CARBOMERS – INN (АТС код: S01XA20)

● **Vidisc®** (Dr. Gerhard Mann Chem.-Fabrik GmbH) – течен очен гел 0,2% 10 g в туби (оп. 1 бр.). Показан за симптоматично лечение на сух кератоконюнктивит (синдром на „сухото око“). Прилага се продължително време в доза 1 к в конюнктивалния сак 3 до 5 пъти на ден.

CATIONORM® (АТС код: S01XA20) (Santen Oy) – колир 10 ml (оп. 1 бр.). Представява хипотонична емулсия без консервант, съдържаща глицерол, тилоксапол, полоксамер 188, трисхидрохлорид, трометамин, цеталкониев хлорид. Инстилира се 1 до 4 пъти на ден по 1 к за хидратиране, овлажняване и защитаване на повърхността на окото.

HYMPROMELLOSE

● **Artelac®** (Dr Gerhard Mann Chem.-Fabrik GmbH) – колир 0,32% 10 ml (оп. по 1 и 3 бр.). ● **GenTeal®** (Laboratoires Thea) – колир 0,30% 10 ml (оп. 1 бр.). Двата продукта съдържат полимера хидромелоза. Показани са при симптоми на сухота в очите, дразнене и зрителна преумора. Инстилират се по 1 к 3 до 5 пъти (или по-често) на ден в конюнктивалния сак. Могат да се ползват и при употреба на контактни лещи.

OFTAGEL® (АТС код: S01XA20) (Santen Oy) – течен очен гел 25 mg/10 ml в полиетиленов флакон (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа Carbomer 974P. Представява изкуствени сълзи. Използва се за *симптоматично лечение на „сухо око“* в доза 1 к 1 до 4 пъти на ден.

OPTIVE® (АТС код: S01XA20) (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – сълзозаместващ колир 10 ml, съдържащ натриева карбоксиметилцелулоза, глицерин, левокарнитин и еритритол (оп. 1 бр.). Използваният консервант позволява използването на продукта от хора, ползващи контактни лещи. По 1 к в очите 1 до 4 пъти на ден.

OXYAL® (АТС код: S01XA20) (Santen Oy) – колир 10 ml (оп. 1 бр.). Овлажняващ офталмологичен разтвор, съдържащ хиалуронова киселина 0,15%. Използва се за симптоматично лечение на „сухо око“. Може да се използва от хора, използващи контактни лещи. По 1 к в очите 1 до 4 пъти на ден.

RETINOL – INN (АТС код: S01XA02)

● **Oculotect®** (Laboratoires Thea) – течен гел 10 g в туби (оп. 1 бр.). В 1 g гел има ретинол 10 mg (= 1000 IU)/g gel. *Помощни вещества:* Cetrimide 0,1 mg, Tocopherol 10 mg и др.

Показания: Заместване на слъзната течност при състояния, свързани с ксерофталмия, вкл. сух кератоконюнктивит, несигурно слъзно покритие или недостатъчно овлажняване на роговицата.

Приложение: На възрастни и деца над 2 г. – по 1 к 3–4 пъти дневно.

Нежелани реакции: Леко преходно парене на клепачите, чувство на лепливост на клепачите и/или замъглено зрение; много рядко – локално дразнене или реакции на свръхчувствителност.

SYSTANE BALANCE® (АТС код: S01XA20) (Alcon) – колир 10 ml (оп. 1 бр.). Продукт на липидна основа, предназначен за терапия на „сухо око“. Показан при пациенти с нарушение на липидния слой на слъзния филм. По 1 к в очите 1 до 4 пъти на ден.

SYSTANE ULTRA® (АТС код: S01XA20) (Alcon) – колир 10 ml (оп. 1 бр.). Овлажняващи очни капки, съдържащи ПЕГ, пропилен гликол, хидроксипропил гуар, сорбитол. Използва се при зрителна преумора, „сухо око“, напращане на окото и др. По 1 к в очите няколко пъти на ден.

TEARS NATURALE II® (АТС код: S01XA20) („Алкон България“ ЕООД) – сълзозаместващ колир 0,3% 15 ml. Активната съставка на препарата е хидроксипропилметилцелулоза (3 mg/ml). По 1 к в конюнктивния сак няколко пъти на ден.

4. Препарати за почистване и/или съхранение на контактни лещи

AO SEPT® (АТС код: S01XA00) (Ciba Vision) – флакони по 90 и 360 ml (оп. по 1 бр.). *Пероксидна система* за почистване на всякакви видове лещи без консерванти. *Не трябва да се извършва механично почистване с незащитена длан.*

BIOTRUE® (АТС код: S01XA00) (Bausch & Lomb) – флакони по 60 и 300 ml (оп. по 1 бр.). Осъществява двойна дезинфекция чрез полиаминопропилбигуанид и поликватерниум, подходящ за всички видове меки контактни лещи.

OPTI-FREE Express® (АТС код: S01XA00) (Alcon) – флакони по 120 и 355 ml (оп. по 1 бр.). Бактерициден и фунгициден разтвор – подходящ за почистване, дезинфекциране, овлажняване и съхранение на всички видове меки контактни лещи, вкл. силикон – хидрогелни.

RENU MULTIPLUS® (АТС код: S01XA00) (Bausch & Lomb) – флакони по 120 и 360 ml (оп. по 1 бр.). Съвместим с всички модели меки контактни лещи, съдържа дезинфектанта димед. Чрез своите съставки poloxamine и hydrante осигурява ефективно почистване на липидните и белтъчни отлагания по повърхността на лещите.

ZEISS ALL-IN-ONE ADVANCE® (АТС код: S01XA00) (Zeiss) – флакони по 100 и 360 ml (оп. по 1 бр.). Разтвор за третиране и съхранение на меки контактни лещи, съдържащ *полихексанид*.

5. Хранителни добавки в офталмологията

ICAPS R® (Alcon) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 1 капсула: лутеин 6 mg, витамини (С 60 mg, Е 10 mg, В₂ 1.6 mg, В₁₂ 1 mcg, В₉ 200 mcg, В₁ 1.4 mg, В₃ 18 mg, В₆ 2 mg), манган 2 mg, мед 1 mg, селен 40 mcg, витамин А 800 mcg и омега-3 мастни киселини 280 mg. ICAPS R се приема в ДД 1 капсула.

LUTAX® AMD Plus (Santen Oy) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 1 капсула: зеаксантин 190 mcg, лутеин 3 mg, докозахексаенова киселина 64.5 mg, ейкозапентаенова киселина 9 mg, витамин Е 40 mg, витамин С 120 mg, антоциани 5 mg, цинк – 15 mg и мед 500 mcg. ДД 1 капсула дневно. Препоръчително е приемът да бъде с вода по време на хранене, за да се осигури оптимална абсорбция на мастноразтворимите съставки.

LUTEIN® („НатурФарма“ ООД) – капсули (оп. 50 бр.). Всяка капсула съдържа: лутеин – 10 mg, зеаксантин – 3 mg, бета-каротин – 7 mg, витамин Е – 24 mg и витамин С 100 mg. Всяка капсула съдържа: лутеин – 10 mg, зеаксантин – 3 mg, бета-каротин – 7 mg, витамин Е – 24 mg и витамин С 100 mg. Препаратът Lutein е ХД, *богата на антиоксиданти*. Той съдейства за забавяне развитието на катаракта и макулна дегенерация на ретината, допринася за предпазване на очите от действието на пряка слънчева светлина поради увреждащото влияние на ултравиолетовите лъчи, намалява умората на очите (вкл. при продължителна работа с компютър). Препоръчва се при лица с *високостепенна миопия*. Приема се орално в ДД 1 капсула.

OCUVIT LUTEIN FORTE® (Bausch & Lomb) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: лутеин 6 mg, зеаксантин 0,5 mg, витамин С 60 mg, витамин Е 8,8 mg, цинк 5 mg и селен 20 mcg. Окоето е изложено в голяма степен на оксидативен стрес, причиняван от зрителния процес, поради което има повишени нужди от антиоксиданти. Витамин С и Е са мощни антиоксиданти. Цинкът и селенът са важни за действието на антиоксидантните ензими. Лутеинът и зеаксантинът са каротиноиди, които нормално се откриват в жълтото петно (macula lutea) на ретината, отговорно за централното зрение и за най-висока зрителна острота. Те образуват макулния пигмент. Лутеинът и зеаксантинът действат като филтър на синята светлина – подобно на вътрешни слънчеви очила и като силни антиоксиданти. Редовният прием на Ocuvit Lutein forte повишава плътността на макулния пигмент при здрави и при хора със заболяване. Препаратът е подходящ за възрастни в ДД 1–2 таблетки.

VISIONGARD® („НатурФарма“ ООД) – капсули (оп. 30 бр.). В 1 капсула има: лутеин – 10 mg, екстракт от плодовете на арония – 375 mg, екстракт от плодовете на боровинка – 90 mg, екстракт от семките на грозде – 5 mg и витамин Е – 15 mg. VisionGard е ХД, *богата на антиоксиданти*. Представява подобрена формула, разработена на базата на продукта Lutein. Съдейства за забавяне развитието на катаракта и макулна дегенерация на ретината, допринася за предпазване на очите от действието на пряка слънчева светлина поради увреждащото влияние на УВЛ, намалява умората на очите (вкл. при продължителна работа с компютър). Повишава имунитета, действа противовъзпалително и общотонизиращо. Препоръчва се при лица с *високостепенна миопия*. Приема се орално в доза 1 капсула на ден. VisionGard е противопоказан при свръхчувствителност към някоя от съставките.

S02 ОТОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

S02CA Глюкокортикоиди и антибиотици

GARASONE® (вж. гл. S01CA)

GENTAZON® (вж. гл. S01CA)

S02DA Аналгетици и анестетици

FUROTALGIN® (АТС код: S02DA30) (Софарма АД) – ушни капки 5 ml в стъклена или полипропиленова бутилка, с откапващо устройство (оп. 1 бр.). В 1 ml разтвор (=27 κ) има: нитрофурал 2,5 mg, тетракаин 31,25 mg и феназон 87,5 mg.

Показания: Остри възпалителни заболявания на външния слухов проход и средното ухо.

Приложение: На възрастни и деца над 3 г. след почистване на ушния канал се накапват 6 до 10 к от препаратa 3 или 4 пъти на ден, като главата трябва да остане 3 до 5 min в странично положение, след което външният слухов проход се запушва с памук. Нужно е разторът да се загрее предварително до т.т. При деца до 3 г. се назначава в доза 3 до 4 к 2 пъти на ден. Лечението не трябва да е по-дълго от 10 дни.

Нежелани реакции: Хиперемия и дразнене на слуховия канал. При попадане в тъпанчевата кухина са възможни: бързопреходен световъртеж, цефалгия, отслабване на слуха за високите честоти, гадене, повръщане.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препаратa (нитрофураил, тетракаин, феназон, глицерол); отомикози, перфорация на тъпанчевата мембрана.

ОТИРАХ® (АТС код: S02DA30) (Biocodex) – ушни капки 15 ml във флакони с гутатор (оп. 1 бр.). Препаратът съдържа 1% лидокаин, 3.6 g 95% етанол, 4% феназон (НСПВЛ), 71% глицерол и др. ▲ Има локален анестетичен, антисептичен и антиескудативен ефект.

Показания: Оталгии, свързани с остър неперфоративен катарален otitis media; отит, причинен от грипни вируси; отит при баротравми.

Приложение: В ушния канал на болното ухо се накапват по 4 к от 2 до 3 пъти на ден. Лечебният курс продължава максимум до 10 дни.

Нежелани реакции: Рядко – локално дразнене и алергични прояви. **Противопоказания:** Перфорация на тъпанчевата мембрана от инфекциозен или травматичен произход; свръхчувствителност към някоя от съставките на Otirax.

PHENASONE & LIDOCAINE (АТС код: S02DA30)

● **Otirelax®** (Фортекс Нутрасютикалс ООД) – капки за уши в полиетиенов флакон 15 ml (оп. 1 бр. с апликатор-капкомер). ● **Otofix®** (Софарма АД) – капки за уши 15 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр. с апликатор-капкомер). В 1 ml разтвор се съдържат 40 mg феназон (НСПВЛ) и 10 mg лидокаин (локален анестетик).

Показания: Облекчава симптоматично оталгия при външен отит; остър конгестивен и неперфоративен среден отит; вирусен булозен отит при грип; баротравматичен отит (в резултат на гмуркане или пътуване със самолет); включва се в комплексната терапия на катарален отит и за предотвратяване на пиогенни компликации при деца от 1 до 12 г.

Приложение: Препоръчва се преди употреба флаконът да се затопли между ръцете до т.т. Накапват се 4 к във външния слухов канал на болното ухо 2 до 3 пъти на ден. Лечението продължава до 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта (вкл. пиразолонови производни – метамизол, пропилфеназон), перфорация на тъпанчевата мембрана.

V: PAЗНИ (VARIA)

V01 АЛЕРГЕННИ ПРОДУКТИ

V01A Алергени

V01AA Алергенни екстракти

● **Allergens for specific hyposensitization** (АТС код: V01AA00) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from grass pollen for diagnosis** (АТС код: V01AA02) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – разтвор за перкутанно приложение във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from house dust for diagnosis** (АТС код: V01AA03) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор 1000 BU/0,05 ml във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from mould fungus and yeast fungus for diagnosis** (V01AA04) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор 1000 BU/0,05 ml във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from tree pollen for diagnosis** (АТС код: V01AA05) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – разтвор за перкутанно приложение 1000 PNU/1 ml във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from insects for diagnosis** (АТС код: V01AA07) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – разтвор за перкутанно приложение във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from food for diagnosis** (АТС код: V01AA08) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from textiles for diagnosis** (АТС код: V01AA09) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens from animals for diagnosis** (АТС код: V01AA11) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Allergens various for diagnosis** (АТС код: V01AA20) („БУЛ БИО – НЦЗПЗ“ ЕООД) – инжекционен разтвор във флакони по 5 ml (оп. по 1, 2, 3, 4, 5 и 6 бр.). ● **Alyostal Prick®** (АТС код: V01AA11) (Stallergenes S.A.) – разтвор във флакони по 3 ml (оп. 1 бр.). Allergen extract from animal for diagnosis. ● **Alyostal Prick®** (АТС код: V01AA02) (Stallergenes S.A.) – разтвор във флакони по 3 ml (оп. 1 бр.). Allergen extract from grass pollens for diagnosis. ● **Alyostal Prick®** (V01AA03) (Stallergenes S.A.) – разтвор във флакони по 3 ml (оп. 1 бр.). Allergen extract from mites for diagnosis. ● **Alyostal Prick®** (АТС код: V01AA05) (Stallergenes S.A.) – разтвор във флакони по 3 ml (оп. 1 бр.). Allergen extract from tree for diagnosis. ● **Alyostal Prick®** (Stallergenes S.A.) – разтвор във флакони по 3 ml (оп. 1 бр.). Allergen extract from weed pollens for diagnosis. ● **Soluprick SQ Timothy grass** (АТС код: V01AA02) (ALK-Abelló A/S) – разтвор 2 ml в ампула (оп. 1 бр.). Съдържа стандартизиран екстракт от тревен алерген (полен от *Phleum pratense*) 10 НЕР. Продуктът се използва за за кожно изпитване чрез убождане с помощта на ALK скалпел по вътрешната страна на предмишницата или гърба. ● **Various Allergens For Diagnosis** (АТС код: V01AA00) („Бул Био – НЦЗПЗ“ ЕООД) – алергени разни за диагностика (от дървопреработвален, мелничарски, библиотечен, тютюнев, книговезен прах и др.) – 0,05 ml във флакони (оп. 5, 10, 15, 20 и 25 бр.).

ALUSTAL® (АТС код: V01AA20) (Stallergènes S.A.) – суспензия 5 ml за дълбоко *подкожно инжектиране* в бели стъклени флакони. Alustal е показан за *специфична имунотерапия (SIT)* на деца над 5 г. и възрастни при алергии от тип I по класификацията на Gell и Coombs, проявяващи се сезонно или цялгодишно с ринит, конюнктивит, риноконюнктивит и бронхиална астма. SIT трябва да бъде приложена възможно по-рано след поставяне на диагнозата. Дозира се в съответствие с указанията на производителя. Alustal е противопоказан при автоимунни заболявания или имунодефицитни заболявания, неконтролирана тежка форма на бронхиална астма, комедикация с бета-блокери, БН.

GRAZAX 75 000 SQ-T® (АТС код: V01AA02) (ALK-Abelló A/S) – перорален лиофилизат в алуминиеви блистери (оп. по 30, 90 и 100 бр.). Grazax представлява стандартизиран *екстракт от тревен полен* от тимотейка (*Phleum pratense*).

Показания: Деца ≥ 5 г. и възрастни с ринити и конюнктивити, причинени от тревен полен, с клинично значими симптоми, диагностицирани с положителен тест чрез убождане и/или специфичен IgE тест за тревен полен.

Приложение: Препоръчителната ДД за деца и възрастни е един перорален лиофилизат (= 75 000 SQ-T). Липсва клиничен опит с използване на продукта при деца под 5 г. и ПНВ. Първият перорален лиофилизат се приема под лекарско наблюдение в продължение на 30 min. Терапията продължава 3 г. Ако обаче по време на лечението през първия поленов сезон не се наблюдава подобрене, приемането на препарата се прекратява. *Пероралният лиофилизат* се изважда със сухи пръсти от блистера и *незабавно се поставя сублингвално*, където се разтваря и резорбира. В първата минута трябва да се избегне неговото поглъщане.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, малигноми, автоимунни заболявания или такива с имунна недостатъчност, орален лихен планус, тежка орална микоза, неконтролирана или тежка бронхиална астма.

ORALAIR (АТС код: V01AA02)

- **Oralair 100 IR & 300 IR®** (Stallergènes S.A.) – сублингвални таблетки за първоначално лечение (оп. по 1 и 3 бр.).
- **Oralair 300 IR®** (Stallergènes S.A.) – сублингвални таблетки за продължаващо лечение (оп. по 1 и 28 бр.).

Oralair съдържа **алергенни екстракти от тревни полени** (*Dactylus glomerulata*, *Anthoxanthum odoratum*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*). Активността му се изразява в *IR* (*Индекс на реактивност*), който се отнася за специфичен фирмен референтен препарат. *IR* отразява алергенния потенциал на продуктите на Stallergènes.

Oralair е **показан за сублингвално лечение по терапевтична схема на фирмата** на причинен от тревни полени алергичен ринит и/или конюнктивит при деца над 5 г. и възрастни с клинично значими симптоми, потвърдени чрез положителен кожен тест и/или положителен титър. Терапията започва около 4 мес. преди очакваното начало на поленовия сезон и продължава до неговия край. Ако не се получи подорение на клиничната симптоматиката по време на първия поленов сезон, лечението с тези препарати се прекратява.

Oralair е **противопоказан** при свръхчувствителност към някои от помощните вещества (манитол, микрокристална целулоза, кроскармелоза, колидален силициев диоксид, магнезиев стеарат, лактоза), комедикация с бета-блокери, тежка или нестабилна бронхиална астма, тежко имунодефицитно заболяване, малигном, орален lichen planus, улцерации в устата, орална микоза.

STALORAL® (АТС код: V01AA00) (Stallergenes S.A.) – сублингвален спрей 10 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа стандартизирани алергенни екстракти с индекс на реактивност (*IR*) 10, 100 или 300/ml и нестандартизирани алергенни екстракти с индекс на концентрация (*IC*) 10 или 100/ml. Показан е за специфична имунотерапия на деца над 5 г. и възрастни със сезонни или целогодишни алергии от тип I по класификацията на Gell и Coombs, които се проявяват с ринит, конюнктивит, риноконюнктивит или бронхиална астма. Прилага се сублингвално по определена схема.

V03 ВСИЧКИ ДРУГИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОДУКТИ

V03A Всички други терапевтични продукти

V03AB Антидоти

☞ **Нежелана лекарствена реакция (НЛР)** е вредна и непредвидима (неочаквана) реакция, която възниква при обичайно употребявани дози за профилактика, диагностика или лечение на заболявания или промяна на физиологични функции.

- **Тип A (augmented – увеличен)** – дозо зависими НЛР, свързани с фармакологичния ефект, предвидими.
- **Тип B (bizarre – странен)** – дозо-независими НЛР, несвързани с фармакологичния ефект, непредвидими.
- **Тип C (chronic – хроничен)** – дозо и време зависими НЛР, свързани с кумулативни дози.
- **Тип D (delayed – забавен)** – обикновено дозо зависими НЛР, явяващи се в различен период след употребата на лекарството.
- **Тип E (end-of-use)** – НЛР, явяващи се при спиране на лечението.
- **Тип F (failure – неуспех)** – неочакван неуспех на терапията, обикновено дължащ се на лекарствени взаимодействия.

☞ **Тежестта на НЛР** се определя като *лека* (не налага лечение), *средна* (изисква промяна в терапията, специфично лечение, удължаване на хоспитализацията – поне 1 ден), *тежка* (животозастрашаваща, причиняваща трайни увреждания, изискваща интензивно лечение) и *летална*.

Таблица V1. Класификация на НЛР според тяхната честота

Много често	≥ 10%
Често	≥ 1 и < 10%
Нечесто	≥ 0,1 и < 1%
Редки	≥ 0,01 и < 0,1%
Много редки	< 0,01%

ACETYL CYSTEINE при парацетамолова интоксикация (вж. гл. R05CB)

DIGITALIS ANTITOXIN* – INN (АТС код: V03AB24)

DIMERCAPROL* – INN (АТС код: V03AB09)

- **BAL in oil*** (British Anti-Lewisite) – инжекционен маслен разтвор 10% 3 ml в ампули.

▲ Съдържа две сулфхидрилни групи в молекулата си, които свързват тиоловите отрови в кръвта и тъканите, като образуват с тях нетоксични комплекси (меркаптиди), екскретиращи се с урината.

Показания: Остра интоксикация с арсен, злато, олово, живак, мед, никел, бисмут, хром, цинк.

Приложение: BAL е *маслен разтвор* и трябва да се инжектира *дълбоко мускулно*. При отравяния с *арсеник, живак и злато* той се прилага в доза 3 mg/kg т. м. през интервали от 4 до 6 h в първите 48 h. След това се прилага в същата ЕД през 12 h в продължение на 7 до 10 дни. При тежки отравяния началната (първата) доза димеркапрол може да е 5 mg/kg i.m. При отравяне с *олово* препаратът се прилага в комбинация с EDTA – Calcium.

Рискова категория за бременност: C.

Нежелани реакции (с честота >10%): Хипертензия и дозозависима тахикардия; от 1 до 10% – гадене и повръщане; <1% – фебрилитет, гърчове, хиперсаливация, преходна неутропения и тромбоцитопения, миалгия, парестезии, болка (и по-рядко абсцес) в областта на инжектиране, блефароспазм; парене в очите, устните, лигавицата на устата, гърлото и

половия член. **Противопоказания:** ЧН (но не и тази, предизвикана при отравяне с арсеник); интоксикация с желязо, кадмий или селен.

EDTA CALCIUM DISODIUM* – INN (АТС код: V03AB03) – инжекционен разтвор 20% 10 ml в ампули. ▲ Препаратът представлява калциево-двунариево сол на EDTA. Образува с йоните на някои метали и техните соли (олово, живак, кадмий, уран, торий, цезий, кобалт, мед, хром, манган, злато, цинк) стабилни водноразтворими комплекси, които са слабо токсични и се екскретират бързо с урината. След 6 h се елиминират над 60% от попадналата в организма отрова, а след 24 h – 95–99%. Калциевият йон на EDTA се замества от йони с по-голям афинитет – олово, манган, торий.

Показания: Отравяния с посочените по-горе метали и техните соли, оловна енцефалопатия, интоксикация с тетраетиллов или етилиран бензин. Използва се още като *донор на калциеви йони* при хипотиреоидизъм, остеомаляция и други заболявания, свързани с хипокалциемия.

Приложение: Въвежда се i.v. капково (разреден със стерилен физиологичен разтвор или 5% глюкоза) в ДД 20 mg/kg, разделена на две еднократни дози.

Нежелани реакции: При по-продължителна терапия – СЧ нарушения, токсична нефроза, намаляване серумните нива на Нb, желязо и витамин В₁₂. **Противопоказания:** Нефрити, нефрози, чернодробни заболявания. Неефективна е при отравяне с бариеви и стронциеви съединения.

ETHANOL – INN (АТС код: V03AB16). *Афинитетът на етанола към ензимите, разграждащи метанол и етиленгликол, е многократно по-голям отколкото на тях самите. Поради това етанолът предотвратява образуването на токсични метаболити, свързани с биотрансформацията на метанол (формалдехид, мравчена киселина) и етиленгликол (алдехидгликол, гликолова и оксалова киселина). При метанолово отравяне обикновено i.v. се инфузира ≤ 2000 ml 5% етанол в продължение на 12–18 h. През първия час етаноловият разтвор се въвежда в доза 750 mg/kg, а след това – по 500 mg/kg/2 h.*

FOMEPIZOLE* – INN (АТС код: V03AB34)

● **Antizol*** – инжекционен разтвор 750 mg/1,5 ml във флакони. ▲ Fomepizole представлява 4-метил-1Н-пиразол. Андидотната му активност се дължи на *блокиране на ензима алкохолдехидрогеназа*.

Показания: *Остра интоксикация с метанол, етиленгликол (антифриз) и пропиленгликол.*

Приложение: Fomepizole се инфузира венозно в продължение на 30 min. Лечението започва с натоварваща доза от 15 mg/kg. Тя се последва от 4 i.v. инфузии в доза 10 mg/kg през 12 h. След това се продължава с 15 mg/kg/12 h докато серумните нива на етиленгликола се понижат под 20 mg/dl. При БН или влошаваща се метаболитна ацидоза трябва да се обсъди необходимостта от адювантна диализна терапия.

Рискова категория за бременността: С.

Нежелани реакции: Бради- или тахикардия, хипотензия, гърчове, главоболие, световъртеж, нахъсана реч, сомнлентност, махмурлук, повръщане, диария, болки в корема, зрителни нарушения, singultus, болка в мястото на инжектиране, флебосклероза.

FLUMAZENIL – INN (АТС код: V03AB25)

● **Anexate®** („Рош България“ ЕООД) – инжекционен/инфузионен разтвор 0,5 mg/5 ml в стъклени ампули по 5 ml (оп. 5 бр.). ● **Flumazenil Pharmaselect®** (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – инжекционен и инфузионен разтвор съответно по 0,5 mg/5 ml и 1 mg/10 ml в стъклени ампули по 5 ml (оп. по 5 и 10 бр.). ▲ Конкурентен *антагонист (парциален агонист) на бензодиазепиновите анксиолитици*.

Показания: Сънливост, свързана с приемане на бензодиазепини; остра интоксикация с бензодиазепинови анксиолитици; диагностика на кома с неизяснена етиология.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Въвежда се *бавно венозно*, разреден с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. При използване в анестезиологията флумазенил не трябва да се прилага преди отзвучаването на ефекта на нервно-мускулните блокери. Препоръчаната начална доза в анестезиологичната практика е 0,2 mg венозно, въведена за 15 s. След 60 s се прилага втора доза от 0,1 mg. Процедурата може да се повтори няколко пъти през 60 s, до достигане на максимална обща доза 1 mg. Обикновено се използват дози от 0,3 до 0,6 mg. В случай на *остра бензодиазепинова интоксикация* се започва с венозно въвеждане на 0,3 mg флумазенил. Ако до 1 min не се получи желаният ефект, антидотът се въвежда повторно. Общата доза обаче не бива да превишава 2 mg. При венозна инфузия скоростта на въвеждане е 0,1 до 0,4 mg/h.

Нежелани реакции: Зачервяване на кожата, повдигане, повръщане. Бързото инжектиране на флумазенил при болни, приемали продължително време бензодиазепинови анксиолитици, може да манифестира *синдрома на отнемане*. Това изисква да се въведат бавно венозно 5 mg диазепам или мидазолам.

IDARUCIZUMAB – INN (АТС код: V03AB00)

● **Praxbind®** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – инжекционен и инфузионен разтвор 2,5 g/50 ml във флакони (оп. 2 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. Продуктът съдържа сорбитол като ексципиент. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Идарусизумаб е фрагмент от хуманизирано МАВ. Неговият афинитет на свързване към дабигатран е 300 пъти по-силен, отколкото афинитета на свързване на дабигатран към тромбина. Получава се *стабилен биологично неактивен комплекс идарусумаб – дабигатран*. Освен с дабигатран идарусизумаб се свързва и с неговите активни метаболити. В резултат напълно се неутрализира (антагонизира) антикоагулантната активност на дабигатран.

Показания: Използва се при възрастни пациенти на терапия с дабигатран, когато е необходимо бързо неутрализиране на неговия антикоагулантен ефект (например при спешни хирургични процедури или операции, а също при животозастрашаващо или неконтролирано кървене).

Приложение: Praxbind се прилага струйно венозно или инфузионно (за 5–10 min). Препоръчва се терапията да започне с две последователни инжекции или инфузии (всяка от по 2.5 g/50 ml). Ако е необходимо, повторно може да се инжектират или инфузират последователно още два пъти по 2.5 g Praxbind.

Предупреждения: В случай, че по се развива *анафилактоидна реакция*, въвеждането на Praxbind трябва незабавно да се прекрати и да се предприеме подходяща *антиалергична терапия*. Пациенти с *фруктозна непоносимост* трябва да бъдат внимателно наблюдавани най-малко 24 h след приложение на продукта. Поради повишения *тромбоемболичен риск*, свързан със спиране на антикоагултантната терапия, същата трябва да продължи отново веднага, когато това стане възможно.

Нежелани реакции: Анафилактоидни НЛР; транзитрна протеинурия; при пациенти с *фруктозна непоносимост* – хипогликемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, метаболитна ацидоза, остра ЧН, възможен фатален изход.

METHYLTIONINIUM CHLORIDE* – INN (ATC код: V03AB17)

● **Methylenum coeruleum*** – прах. ▲ Участва в окислително-редукционните процеси като донор на H⁺. Има и антисептична активност. Екскретира се с урината.

Показания: Отравяне с цианиди, сяроводород и въглероден диоксид; цистити; пиодермии, изгаряне.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение на *остри отравяния* метиленовото синьо се въвежда *венозно* в доза от 50 до 100 ml 1% воден разтвор или 1% разтвор в 20% глюкоза (1 до 2 mg/kg – венозно). *Външно* метиленовото синьо се прилага под форма на 1 до 3% спиртни разтвори при пиодермии, фоликулити, изгаряне. Като *уроантисептик* при цистити и пиелити то се назначава *орално* в капсули по 50–100 mg през 6–8 h, най-често в комбинация с други АБ.

Нежелани реакции: При бързо венозно прилагане – повръщане, абдоминална и прекордиална болка, главоболие, обилно изпотяване, объркване.

NALOXONE – INN (ATC код: V03AB15)

● **Naloxon®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa SA) – инжекционен разтвор 0,4 mg/1 ml (оп. 5 бр.). ● **Nexodal®** (Orpha-Devel Handel ind Vertrebs GmbH) – инжекционен разтвор 0,4 mg/1 ml в стъклена ампула (оп. 10 бр.). ▼ Има t_{1/2} 60–75 min. Около 70% от приложената доза налоксон се екскретира под форма на метаболити. ▲ Налоксон е пълен конкурентен антагонист на морфина, блокиращ мю, делта и капа-опиоидните рецептори. Стимулира дишането и сърдечната дейност по централен механизъм, като измества морфиномиметиците от техните рецептори в продълговатия мозък. Отстранява предизвиканата от морфиномиметиците респираторна депресия 1–2 min след i.v. приложение, но антагонизирането на техния аналгетичен ефект и възстановяване на съзнанието изискват повече време. Бързото възстановяване на дишането след инжектиране на налоксон в почвечето случаи има диагностична стойност и означава предозиране на опиоидни аналегетици, но в някои случаи (напр. при предозиране на бупренорфин) дихателната депресия се антагонизира бавно поради развита се церебрална хипоксия или тежка хипотермия.

Показания: Интоксикация с морфиномиметици, използвани самостоятелно като лекарства за премедикация при обща анестезия, невролептаналгезия и др.

Рискова категория за бременността: В.

Приложение: Налоксон се прилага най-често венозно (струйно или инфузионно) и по-рядко – мускулно, подкожно или интратрахеално. Преди i.v. инжектиране съдържимото на 1 ампула налоксон (= 400 mcg) се разрежда с 9 ml физиологичен разтвор. Полученият разреден разтвор съдържа 40 mcg субстанция в 1 ml. С 1 mcg налоксон се отстраняват централните депресивни ефекти на 25 mcg хероин. За *отстраняване на постоперативна опиоидна дихателна депресия* на възрастни и деца той се инжектира i.v. в доза 10 mcg/kg. Тази ЕД се повтаря през интервали от 2–3 min до получаване на клиничен отговор. При *остра интоксикация с опиоиди на възрастни* налоксон се въвежда венозно в доза от 0,4 до 2 mg през интервали от 2–3 min до получаване на клиничен отговор; възможно е обаче да се наложи същата ЕД да се приложи още няколко пъти през интервал от 20 до 60 min. В случай, че след прилагането на налоксон в сумарна доза 10 mg не се получи антитоксичен ефект, трябва да се обсъди правилността на клиничната диагноза. Ако острата интоксикация е предизвикана от морфиномиметик с дълъг плазмен полуживот (напр. метадон), е възможно да се наложи непрекъсната няколкодневна i.v. инфузия (2,5 mcg/kg/60 min).

Приложение: При *остра интоксикация с морфиномиметици на новородени* (вкл. недоносени) и деца до 5 г. или с т.м. под 20 kg налоксон се инжектира в доза 100 mcg/kg i.v. При липса на клиничен отговор тази доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 2–3 min; възможно е обаче да се наложи същата ЕД да се приложи още няколко пъти през интервал от 20 до 60 min. При *деца над 5 г.* или с т.м. над 20 kg с остра опиоидна интоксикация венозно се въвеждат 2 mg налоксон. При липса на клиничен отговор същата доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 2–3 min. Възможно е обаче да се наложи тази ЕД да се приложи още няколко пъти през интервал от 20 до 60 min.

Нежелани реакции (с честотата 1–10% от случаите): Хипер- или хипотензия, тахикардия, камерна аритмия, безсъние, раздразнителност, възбуда, опиатен абстинентен синдром, обриви, гадене, повръщане, замъглен визус, диафореза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към налоксон.

OBIDOXIM – INN (ATC код: V03AB13)

●**Pralidoxime*** – ампули 300 mg/2 ml и флакони 1 g/20 ml. ▲ Има силно изразен афинитет към естерите на фосфорната киселина, поради което освобождава блокираната от фосфорорганичните съединения холинестераза. Той преминава ХЕБ. Обидоксимът действа по-силно от други реактиватори на холинестеразата.

Показания: Използва се за лечение на отравяния, предизвикани с инсектициди и хербициди, представляващи фосфорорганични съединения.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Обидоксим е ефективен, ако се приложи не по-късно от 36–48 h след началото на отравянето. Отначало се инжектира атропин и 5 min след това се въвеждат венозно или мускулно 250 mg обидоксим. При нужда препаратът може да се инжектира през 1–2 h няколко пъти до постигане на клиничен успех, като се комбинира с атропин. ЕД обидоксим за деца е 4 mg/kg.

POTASSIUM IODIDE – INN (АТС код: V03AB21)

●**Potassium iodide G.L. PHARMA®** (G.L. Pharma GmbH) – таблетки 65 mg с кръстосана делителна черта (оп по 2, 6, 10 и 20 бр.).

Показания: За употреба след ядрени инциденти с освобождаване на радиоактивни изотопи на йод и предотвратяване на тироидното натрупване на радиоактивен йод след тяхното инхалиране или поглъщане.

Приложение: Йодните таблетки могат да се приемат само при изричен призив на властите (по радиото, телевизията). Препаратът се приема еднократно до 1 h след съобщението (дори ако се очакват благоприятни ефекти) и до 2 h след излагането на радиация. При малките деца необходимата доза от таблетката се стрива или разтваря във вода или сироп (за което може да са необходими до около 6 min) и се изпива. Дозата за възрастни (вкл. бременни и кърмачки) и деца над 12 г. е 2 таблетки; деца от 3 до 12 г. – 1 таблетка; 1 мес. до 3 г. – ½ таблетка и новородени (деца по 1 мес.) – ¼ таблетка.

Противопоказания: Свърхчувствителност към продукта, херпетиформен дерматит на Dühring, хипертироидизъм, хипокomплекментен васкулит. Не се препоръчва приемът на йодни таблетки при лица над 40 г., тъй като при тази възрастова група не са установени данни за повишен на риска от развитие на тироиден карцином след облъчване с радиоактивен йод.

POTASSIUM PERMANGANATE (вж. гл. D08AX)

PROTAMINE – INN (АТС код: V03AB14)

●**Prosulf®** (ДБК Фарма ЕООД – България; CP Pharmaceuticals Ltd.) – инжекционен разтвор 50 mg/5 ml и 100 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ●**Protamin sulfat®** (ICN Galenika AD) – инжекционен разтвор 50 mg/5 ml и 100 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.). ▲ Протаминът образува с хепарина неразтворимо съединение, като го инактивира. В условия *in vitro* 1 mg протамин инактивира 100 UI хепарин.

Показания: Предозиране на хепарин; ювенилни и климактерични кръвоизливи; афибриногенемия; менорагии; преди операция на болни, получавали хепарин с лечебна цел; след операция на сърцето и кръвоносните съдове в условия на екстракорпорално кръвообращение.

Приложение: (1) При предозиране на хепарин бавно венозно се въвеждат 50 mg (1% 5 ml) протамин. При необходимост тази доза може да се повтори през 15 min 1–2 пъти до сумарна доза не по-висока от 150 mg. (2) При афибриногенемия и преждевременно отлепване на плацентата ДД протаминсулфат е 5 до 8 mg/kg т.м. Тя се инфузира венозно, разделена в две еднократни въвеждания през интервал от 6 h. Максималната продължителност на лечебния курс е 3 дни.

Показания: Предозиране на хепарин; ювенилни и климактерични кръвоизливи; афибриногенемия; менорагии; преди операция на болни, получавали хепарин с лечебна цел; след операция на сърцето и кръвоносните съдове в условия на екстракорпорално кръвообращение.

SODIUM NITRITE – INN (АТС код: V03AB08)

●**Natrium nitrosum*** – инжекционни разтвори 1% 1 ml, 2% 1 ml и 2% 10 ml в ампули. ▲ Метхемоглобинът, образуващ се след венозното приложение на натриевия нитрит, свързва циановодород и улеснява неговото елиминиране. Съдоразширяващият, респ. антистенокардният ефект на препарата е по-слаб в сравнение с този на другите нитрити, но е по-продължителен.

Приложение: При отравяне с цианиди натриевият нитрит се въвежда бавно венозно (за 3–4 min) в доза 10 до 20 ml 1–2%. При стенокардия той се прилага рядко в доза 10–30 mg 3 до 4 пъти на ден под форма на водни разтвори.

Нежелани реакции: Колапс (от високи дози). **Противопоказания:** Комедикация с йодиди, бромиди, сулфонамиди.

SODIUM THIOSULFATE – INN (АТС код: V03AB06)

●**Natrium hyposulfurosum*** – инжекционен разтвор 1 g/10 ml. ▼ Има $t_{1/2}$ 0,65 h и уринна екскреция в непроменен вид 28,5%. ▲ Препаратът освобождава сяра *in status nascendi*, която образува с арсена, тежките метали и цисплатин неразтворими и нетоксични сулфиди. При взаимодействие с циановодородната киселина и нейните соли ги превръща в нетоксични тиюцианати, които се елиминират от организма. Външно действа антимиотично и скабицидно.

Показания: Отравяне с цианиди, нитропрусид-натрий, арсен, халогени, живак, олово, бисмут; за намаляване токсичността на цисплатин.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Венозно (като антидот) се инжектира бавно в доза 5 до 20 ml 10% разтвори.

Нежелани реакции: Хипотензия, кома, объркване, шум в ушите, адинамия, контактен дерматит. Бързото венозно въвеждане на натриев тиосулфат в експерименти на кучета предизвиква преходна хипотензия, ЕКГ нарушения и засилва токсичността на тиоцианидите.

V03AC Желязо свързващи хелатни агенти

DEFERASIROX – INN (ATC код: V03AC03)

● **Exjade®** (Novartis Pharma GmbH) – диспергиращи се таблетки по 125, 250 и 500 mg (оп. по 28 и 84 бр.). ▼ Ексджейд е орално активен хелиращ агент с висока селективност към ферийони. Представява лиганд с три места за свързване с желязо с висок афинитет при съотношение 2:1. Увеличава екскрецията на желязо с фекалиите. Афинитетът му към медта и цинка е много нисък и не повлиява техните плазмени нива.

Показания: Трансфузионна хемосидероза, която може да се развие, ако е била прелята приблизително 20 единици еритроцитна маса (еквивалентни на 100 ml/kg) или ако серумният феритин е над 1 mg/l.

Приложение: ДД Ексджейд трябва да се изчисли и закръгли към най-близката цяла таблетка. Началната доза се определя в зависимост от честотата на кръвопреливането. (1) Препоръчаната *начална ДД* Ексджейд при пациентите, на които се прилага кръвопреливане, е 20 mg/kg (около 2 до 4 единици на месец или 7 до 14 ml/kg т.м./месец еритроцитна маса). На пациенти, на които се извършва кръвопреливане по-често, може да се приложи по-голяма начална доза – 30 mg/kg т.м. При пациенти, на които се извършва кръвопреливане по-рядко или при пациенти на обменна трансфузия, се препоръчва начална ДД от 10 mg/kg. (2) *Поддържаща доза.* Препоръчва се мониториране на серумния феритин ежемесечно и при необходимост коригиране на ДД Ексджейд през 3 до 6 мес. Корекцията на дозата може да се извършва степаловидно с по 5 до 10 mg/kg Ексджейд. Ако серумният феритин е постоянно понижен под 500 mg/l, трябва да се обсъди прекъсване на лечението. ДД Ексджейд трябва да се приема 1 път на ден поне 30 min преди хранене. *Таблетките се диспергират (разтапят) в чаша вода или портокалов сок (150–200 ml).*

Противопоказания: Бременност, лактация.

DEFEROXAMINE MESILATE – INN (ATC код: V03AC01)

● **Desferal®** (Novartis Pharma Germany GmbH) – прах 500 mg за приготвяне на инжекционен разтвор, плюс 5 ml разтворител в ампули (оп. по 10 бр.). ▲ Има способността да свързва и извлича желязни йони главно от феритина, хемосидерина и трансферина. Не повлиява желязото, включено в Hb и ензимите. Образуваните водноразтворими комплекси се екскретират с урината, която се оцветява в червено (серумна концентрация на желязо > 450–500 mcg/dl).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Дефороксаминът се разтваря *ex tempore* с приложния разтворител. При остра интоксикация с желязни съединения на деца и възрастни той се инфузира венозно обикновено в доза 15 mg/kg/h, но при тежка интоксикация дозата е 40–50 mg/kg/h. МДД е 6 g. При хемосидероза и хемохроматоза се прилага в ДД 0,5–1 g.

Нежелани реакции: Намаляване на диурезата; при *предозиране* – атаксия и нервно-мускулен блок.

V03AE Лекарства за лечение на хиперкалиемия и хиперфосфатемия

CALCIUM POLYSTYRENE SULPHONATE – INN (ATC код: V03AE01)

● **Sorbisterit®** (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH) – прах 15 g за приготвяне на перорална или ректална суспензия в сашета (оп. по 30 и 90 бр.). ▲ Представява катион-обменна смола, която освобождава калций в червата, свързва калия, намалява усвояването и бионаличността на калий.

Показания: *Хиперкалиемия при пациенти с остра и ХБН, вкл. на диализно лечение.*

Приложение: Sorbisterit се прилага перорално или под форма на клизма. Точната дозировка на продукта се определя от лекуващия лекар в зависимост от клиничните и параклиничните изследвания. (1) Перорално при възрастни, вкл. ПНВ Sorbisterit се назначава в доза 15 g прах, хомогенно разбъркан в около 100 ml течност, 1 до 4 пъти на ден. (2) Перорално дозиране при деца. За целта 15 g прах Sorbisterit се разбърква в около 150 ml вода. Получената суспензия се приема в ДД от 5 до 10 ml/kg т.м., която се разделя на три еднакви ЕД през 8 h. (3) Ректално приложение при възрастни. *След почистваща клизма* 30 g прах се суспендират в 150 ml 5% глюкоза. Процедурата може да се приложи от 1 до 3 пъти през интервали не по-кратки от 6 h. (4) Ректално приложение при деца. Съдържимото на 1 саше Sorbisterit (15 g) се суспендира в 150 ml 5% глюкоза. ДД от така приготвяната суспензия варира от 5 до 10 ml/kg т.м., която се разделя на най-малко на три еднакви ЕД през 8 h. След задържане на клизмата дебелото черво трябва да се промие, за да се отстрани смолата.

Предупреждения и предпазни мерки: *Sorbisterit не се прилага перорално на новородени!* Перорално Sorbisterit трябва да се приема с храна. Между пероралния прием на Sorbisterit и антиациди, респ. лаксативи като магнезиев хидроксид, алуминиев хидроксид или калциев карбонат, трябва да има интервал поне 3 h. Подходящи течности за суспендиране на Sorbisterit преди перорална апликация са вода, чай и безалкохолни напитки. Продуктът не следва да се приема с богати на калий плодови сокове (кайсиев и др.). Подходящ разтвор за суспендиране на Sorbisterit преди ректалното му приложение е 5% глюкоза. Ако плазмените нива на калий се понижат до 5 mmol/l, лечението трябва да спре. Когато тези нива се повишат над 5 mmol/l, терапията трябва да продължи отново. При деца и новородени е необходимо специално внимание при ректално приложение, защото предозирането или неадекватното суспендиране на Sorbisterit може да предизвика запушване със смолата (Sorbisterit). Поради риск от кръвоизлив на СЧТ или некроза на дебелото черво, е необходимо специално внимание при недоносени новородени и бебета с ниска т.м.

Нежелани реакции: Остри бронхити и/или бронхопневмония (свързани с вдишване на *Sorbisterit*); гадене, повръщане, диария/запек, анорексия, чревна обструкция, неоклузивен илеус (поради слепване на смолата в червата), мелена, окултно кървене, обструкция с фекални маси след ректална апликация при деца, рядко некроза и дори перфорация на дебелото черво.

Противопоказания: Пациенти със серумни нива на калий под 5 mmol/l; състояния, свързани с хиперкалциемия (хипертиреозидизъм, множествен миелом, саркоидоза, ракови метастази); свръхчувствителност към продукта; обструктивна болест на червата; отслабена чревна перисталтика; *едновременно прилагане на сорбитол (поради вероятност от причиняване на некроза на дебелото черво!)*; перорално приложение на новородени.

COLESTILAN* – INN (ATC код: V03AE06)

● **BindRen*** (Mitsubishi Pharma Europe) – филм-таблетки 1 g; гранули по по 2 и 3 g в сашета. Колестилан свързва фосфатите в храната, предотвратява тяхната чревна абсорбция и понижава плазмените им нива. Показан за *контрол на хиперфосфатемията* при ХБН при болни на хемодиализа или продължителна перитонеална диализа. Препоръчаната начална орална доза колестилан е от 2 до 3 g по време на хранене или непосредствено след него три пъти на ден. Може да предизвика СЧ хеморагии и констипация.

FERRIC CITRATE COORDINATION COMPLEX – INN (ATC код: V03AE00)

● **Fexeric*** (Keryx Biopharma UK Ltd) – таблетки 1 g (оп. 200 бр.). ▲ В червата желязните йони, съдържащи се в този продукт, образуват нерезорбируеми комплекси с фосфатите, постъпващи с храната. Fexeric предпазва организма от развитие на *хиперфосфатемия*, която може да предизвика или влоши сърдечни и костни заболявания у пациенти с ХБН.

Показания: Хиперфосфатемия при възрастни болни с ХБН.

Приложение: Лечението започва с ДД от 3 до 6 g Fexeric, приет по време на хранене. МДД е 12 g. Пациентите трябва да спазват нискофосфатен диетичен режим.

Нежелани реакции: Диария, запек, обезцветяване на фекалиите.

LANTHANUM – INN (ATC код: V03AE03)

● **Fosrenol*** (Shire Pharmaceutical Contracts Ltd) – таблетки за дъвчене по 250, 500 и 750 mg (оп. по 40, 90, и 100 бр.); перорален прах по 750 и 1000 mg в сашета (оп. по 10 и 90 бр.). *Фосфор свързващ агент*, показан за контрол на *хиперфосфатемията* при ХБН при болни на хемодиализа или продължителна перитонеална диализа. Обикновено се започва с ДД 250 mg орално. ПД се движи между 1500 и 3000 mg. МДД лантан за възрастни е 3750 mg.

SEVELAMER – INN (ATC код: V03AE02)

● **Sevelamer carbonate Krion Pharmaceutica*** (Krion Pharmaceutica B.V.) – филмирани таблетки 800 mg (оп. по 180, 200 и 210 бр.). ● **Sevelamer carbonate Synthon*** (Synthon B.V.) – филмирани таблетки 800 mg (оп. по 180, 200 и 210 бр.). ● **Sevelamer Teva*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки 800 mg (оп. по 30 и 180 бр.). ● **Sevelamer carbonate Zentiva*** (Genzyme Europe B.V.) – филмирани таблетки 800 mg (оп. по 30 и 180 бр.); прах 2.4 g за приготвяне на орална суспензия (оп. по 60 и 90 сашета). ● **Tasermity*** (Genzyme Europe B.V.) – филмирани таблетки 800 mg (оп. 180 бр.). Показан за *контрол на хиперфосфатемия* при възрастни пациенти на хемо- и перитонеална диализа. Продуктът е показан също за контрол на хиперфосфатемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване, които не са хемодиализа, но техните плазмени концентрации на фосфор са високи ($\geq 1,78$ mmol/l).

V03AF Детоксифициращи лекарства, използвани в химиотерапията

AMIFOSTINE – INN (ATC код: V03AF05)

● **Ethylol*** (Schering-Plough Central East AG) – прах 500 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор в ампули (оп. 3 бр.). ▲ Представява тиофосфат, предпазващ клетките, невъвлечени в туморния растеж, от цитотоксичното действие на ДНК-свързаните алкилиращи цитостатици (циклофосфамид, цисплатин), митомицин С и др. Има хематопротективен, нефропротективен, отопротективен и невропротективен ефект.

Показания: За *профилактика* на хематотоксичните ефекти, наблюдавани при терапия с алкилиращи цитостатици, митомицин С и др., а също за профилактика на нефро-, невро- и ототоксични ефекти, предизвикани от платинови цитостатици.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Началната ДД амифостин е 910 mg/m². Препаратът се въвежда венозно капково в продължение на 15 min. Неговата инфузия трябва да предхожда с около 30 min прилагането на цитостатика. Ако артериалното налягане се понижи значително, инфузията на амифостин се прекратява. В този случай преди всяко следващо приложение на цитостатика, увреждащ ДНК-синтеза, той се въвежда в по-ниска доза – 740 mg/m².

Нежелани реакции: Преходно понижаване на систоличното артериално налягане, повдигане, хипокалциемия, еозинофилия, зачервяване на лицето, главоболие, сънливост, кашлица; рядко – понижаване на диастоличното налягане; много рядко – краткотрайна загуба на съзнанието (поради значителна хипотензия). **Противопоказания:** Артериална хипотония, лактация, повишена чувствителност към аминотиол и манитол.

CALCIUM FOLINATE – INN (ATC код: V03AF03)

● **Bendafolin*** (Lyomark Pharma GmbH) – инжекционни разтвори 500 mg/50 ml и 1000 mg/100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. ● **Calcium Folate Actavis*** (Actavis Group ehf.) –

инжекционен/инфузионен разтвор 30 mg/3 ml (оп. по 1 и 5 бр.) и 100 mg/10 ml (оп. по 5 и 10 бр.) в стъклени флакони. ● **Calcium Folate Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор съответно 30 mg/3 ml, 50 mg/5 ml и 100 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.); капсули 15 mg (оп. 20 бр.). ● **Calcium Folate ESP®** (ESP Pharma Ltd) – инжекционен/инфузионен разтвор 30 mg/3 ml (оп. по 1 и 5 бр.) и 100 mg/10 ml (оп. по 5 и 10 бр.) в стъклени флакони. ● **Calcium Folate Sandoz®** (Sandoz d.d.) – инжекционен/инфузионен разтвор 30 mg/3 ml, 50 mg/5 ml, 100 mg/10 ml, 200 mg/20 ml, 350 mg/35 ml и 1000 mg/100 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Calcium Folate STADA®** (STADA Arzneimittel AG) – инжекционни разтвори, съдържащи съответно 100 mg/10 ml, 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml и 1000 mg/100 ml фолиева киселина във флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Изброените лекарствени продукти съдържат активната форма на фолиевата киселина (тетраhydroфолиева киселина), която участва като коензим (CoF) в пренасянето на т. нар. C₁-тела – CHO–, CH₂OH и други едновъглеродни радикали, необходими за синтез на аминокиселини, пуринови и пиримидинови бази. Фолиевата киселина улеснява синтеза на холин и метионин. Стимулира еритропоезата. Тя е антидот на метотрексат, пеметрексед, пириметамин*, триметапим* ко-тримоксазол.

Показания: Като интензивна протективна терапия за предотвратяване на миелосупресивния ефект на метотрексата; в комбинация с 5-FU за лечение на метастатичен КРК (вж. Fluorouracil - гл. L01BC); като лекарство от II ред за лечение на мегалобластна анемия с доказан дефицит на фолиева киселина (напр. при шпру, лактация, недостиг в храненето; в ранната детска възраст.

Рискова категория за бременността: C.

Приложение: Изходният инжекционен разтвор на калциевия фолинат с концентрация 10 mg/ml се прилага мускулно, струйно венозно (за 5–6 min) или венозно инфузионно. Разтворите за i.v. инфузия се разреждат до концентрация от 60 mcg/ml до 1 mg/ml с физиологичен разтвор, 5% глюкоза, 10% глюкоза, Ringer или Ringer lactat. При i.v. апликация скоростта на въвеждане на калциевия фолинат не трябва да е по-голяма от 160 mcg/min поради съдържанието на калций в разтвора. ① Първата доза калциев фолинат за възрастен човек е около 15 mg (респ. 6–12 mg/m²). Тя трябва да бъде приложена в интервала между 12-ия и 24-ия час (най-късно 24-ия час) след започване на i.v. инфузия на метотрексат, ако дозата на последния е по-голяма от 500 mg/m². Същата ЕД калциев фолинат се прилага през 6-часови интервали в продължение на 72 h. След прилагането на няколко парентерални дози интензивната протективна терапия с калциев фолинат може да продължи с неговото орално приемане до края на периода от 3 дни или докато ПГК се нормализира. *Мерките за осигуряване на бърза екскреция на метотрексат*, като поддържане на висока диуреза и алкализизиране на урината, са неотменна част от интензивната протективна терапия с калциев фолинат. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез всекидневно измерване на *серумния креатинин*. Серумната концентрация на резидуалния метотрексат трябва да бъде измерена 48 h след започване на неговата i.v. инфузия. Ако нивото му превишава 0,5 µmol/l, калциевият фолинат трябва да бъде прилаган допълнително през 6-часови интервали в продължение на 48 h, докато нивата на метотрексат станат по-ниски от 0,05 µmol/l. *Дозировката на калциевия фолинат* трябва да се коригира съответно: на 15 mg/m² – при нива на метототерксат ≥ 0,5 µmol/l; на 100 mg/m² – при нива на метототерксат 1 µmol/l; на 200 mg/m² – при нива на метототерксат ≥ 2 µmol/l. ② В комбинация с 5-FU за лечение на метастатичен КРК. Често прилагана при възрастни и ПНВ е т. нар. *схема веднъж месечно*: един път месечно в продължение на 5 последователни дни калциевият фолинат се прилага bolus i.v. в ДД 20 mg/m² (или под форма на двучасова инфузия в доза 200 mg/m²), непосредствено последван от 5-FU (375 или 425 mg/m²). Броят на едномесечните цикли (през първите 5 дни, от които се прилага комбинацията Leucovorin/5-FU), се определя от онкотерапевта. ③ За лечение на мегалобластна анемия с доказан дефицит на фолиева киселина калциевият фолинат се прилага в ДД от 5 до 15 mg p.o. или парентерално в продължение на 10 до 15 дни. При адекватна реакция на лечението ДД може да се намаля, като се съобрази с ПГК и здравословното състояние на пациента.

Взаимодействия: Калциевият фолинат намалява и дори напълно неутрализира ефективността на антагонистите на фолиевата киселина (ко-тримоксазол, пириметамин и др.). Фолатите са един от кофакторите на CYP450. Те могат да засилят чернодробния метаболизъм и да намалят ефектите на фенобарбитал, примидон*, фенитоин и сукцинимидите. Фолиевата се натрупва в някои тумори и може да засили инхибирането на тимидилатсинтезата, което на свой ред увеличава действието на 5-FU и може да се наложи намаляване на ДД на този цитотоксичен агент. Освен това фолиевата киселина стимулира еритропоезата и намалява миелосупресивните ефекти на 5-FU, метотрексат и други лекарствата. Прилагането на високи дози калциев фолинат намалява ефективността на интратекално приложения метотрексат.

Нежелани реакции: Рядко (с честотата от 0,01 до 0,1%) – безсъние, възбуда, депресия (след големи дози), СЧ дискомфорт, повишаване на т.т.; много рядко (под 0,01% от наблюдаваните случаи) – уртикария, анафилактичен шок.

Противопоказания: Мегалобластна анемия, предизвикана от дефицита на цианкобаламин, защото прилагането на фолиева киселина в този случай може да доведе до хематологична ремисия и до прогресиране на неврологичните промени; свръхчувствителност към калциев фолинат; интратекална апликация.

DEXRAZOXANE – INN (V03AF02)

● **Cardioxane®** (Eurocetus B.V.) – прах 500 mg за приготвяне на инфузионен разтвор (оп. 1 бр.). ▼ Не се свързва с плазмените протеини. Има Vd 22 l/kg, t_{1/2} от 2,1 до 2,5 h и уринна екскреция в непроменен вид 42%. При необходимост се отстранява с перитонеална или хемодиализа. ▲ Дексразоксан е *derivat на EDTA* и затова действа като *мощен вътреклетъчен хелатор* (комплексообразувател). Предполага се, че кардиопротективният му ефект при химиотерапия с антрациклинови антибиотици се дължи на потискане на образуването на свободни желязомедирирани радикали.

Показания: За намаляване на инцидентите и тежката кардиомиопатия, предизвикана при химиотерапия на РМЖ с доксорубицин, приложен в курсова кумулативна доза 300 mg/m².

Рискова категория за бременността: C.

Приложение: Субстанцията във флаконите се разтваря *ex tempore* с натриев лактат до получаване на разтвор с концентрация 10 mg/ml. След разтваряне полученият 1% разтвор може да се съхранява в хладилник или при стайна

температура в продължение на 6 h. Препаратът се инжектира бавно венозно или под форма на бърза инфузия. В последния случай полученият 1% разтвор се разрежда допълнително с 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза до получаване на разтвор с концентрация от 1,3 до 5 mg/ml. Дексрацоксан се назначава в доза 500 mg/m². Тридесет минути след началото на неговата инфузия се инжектират венозно 50 mg/m² доксорубин.

Нежелани реакции: Болка в мястото на инжектиране; левкопения, гранулоцитопения. Ако препаратът или неговите разтвори попаднат върху кожата или лигавиците, трябва веднага да се отмият с вода и сапун. **Противопоказания:** Да не се използва в протоколи, в които няма антрациклинов антибиотик.

MESNA – INN (АТС код: V03AF01)

● **Uromitexan® 400** (Baxter Oncology GmbH) – инжекционен разтвор 400 mg/4 ml в ампули (оп. 15 бр.).
▲ Сулфхидрилните групи (SH–), които освобождава Mesna, се свързват с акролеина в стабилен тиоетер, който е нетоксичен за уротела и се излъчва с урината.

Показания: За профилактика с цел намаляване на честота на хеморагичен цистит, причинен от уротелтоксичните метаболити на оксазофосфорините (циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид*).

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: При използване на циклофосфамид и трофосфамид* Месна се прилага в доза 10 mg/kg по-висока от тази на оксазофосфорините. Нужно е да се осигури диуреза 100 ml/h. Продължителността на профилактиката с Месна трябва да е равна на терапията с оксазофосфорино плюс времето за понижаване на техните концентрации в нетоксични нива, което се получава най-често в рамките на 8 до 12 h след края на ХТ. При възрастни пациенти Месна се инфузира венозно в доза, представляваща 20% от дозата на оксазофосфорин към нулева точка от неговата апликация, а след това съответно 4 и 8 h по-късно. *Например:*

Таблица V2. Дозироване на оксазафорина (циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид*) и Месна

Време (в часове)	0 час (8:00 часа)	4-ти час (12:00 часа)	8-ми час (16:00 часа)
Доза оксазафосфорин	2.4 g/m ² т.п.	–	–
Доза Месна	480 mg/m ² т.п.	480 mg/m ² т.п.	480 mg/m ² т.п.

Нежелани реакции: Дразнеща кашлица, бронхоспазм, парене под гръдната кост при инхалиране на неразреден препарат.

RASBURICASE – INN (АТС код: V03AF07)

● **Fasturtec®** (Sapof-Aventis Groupe) – прах 1.5 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в стъклена ампула (оп. по 3 бр.); прах 7.5 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон плюс разтворител 5 ml в стъклена ампула (оп. по 3 бр.). Показан за профилактика и лечение на *остра хиперурикемия* с цел предотвратяване развитието на остра БН при възрастни пациенти и деца от 0 до 17 г. с малигнен хематологичен тумор и риск от бързото им лизиране.

V03AK Тъканни лепила

FIBRINOGEN SEALANT – INN (АТС кодове: B02BC00 и V03AK00)

● **Artiss®** (Бакстер България ЕООД) – разтвори за тъкнено фибриногеново лепило по 2 ml (1 ml + 1 ml), 4 ml (2 ml + 2 ml) и 10 ml (5 ml + 5 ml) с двукамерни спринцовки. ● **Tisseel Iyo®** (Baxter d.o.o.) – прахове и разтворители за приготвяне на тъкнено лепило. В 1 ml продуктът съдържа залепващ протеинов разтвор 91 mg (приготвен със синтетичен аprotининов разтвор) и лиофилизиран тромбин 500 IU (приготвен с калциев хлорид). ● **Tisseel solutions®** (Baxter d.o.o.) – разтвори за тъкнено лепило. Продуктът съдържа залепващ протеинов разтвор (91 mg/ml) и тромбинов разтвор (500 IU/ml), всеки от тях в спринцовки с обем по 1, 2 и 5 ml. Преди употреба разтворите се размразяват в стерилна баня при температура от 33 до 37 °C и се смесват в съотношение 1:1 съгласно указанията на производителя.

GLUETISS® (V03AK00) (Berlin Heart) – пластмасови опаковки, съдържащи два разтвора по 1 ml. Състои се от *два стерилни разтвора* по 1 ml. Първият съдържа желатина, резорцин и дестилирана вода, а вторият (полимеризиращ) разтвор съдържа glyoxal, glutardialdehyde и дестилирана вода.

Показание: Gluetiss се използва за подсигуряване на хирургични шевове, при *реконструкция на инсуфициентни аортни клапи*, за избягване или заместване на шевове в области с висока чувствителност към механически стрес, *подсигуряване на трансплантанти или импланти, затваряне на бронхиални фистули при карцином, хемостаза.*

Приложение: Разтворът, съдържащ желатина, се temperира *ex tempore* до 45 °C в съд със стерилна гореща вода. Залепването е по-здраво, ако повърхностите са сухи. С първия разтвор се намазват под форма на равномерен много тънък слой повърхностите, които ще се залепват. Веднага след това се прилага полимеризиращият разтвор. От него са достатъчни 2–3 k, които се накапват върху обработените с желатиновия разтвор повърхности. После двете повърхности се притискат в продължение на 60 s със или без помощта на компресивни клипши. Лепилото се резорбира напълно за около 6 седмици.

TISSUCOL KIT® (АТС код: B02BC00 и V03AK00) (Baxter d.o.o.) – набор от флакони (Tissucol Kit 0,5, 1, 2 и 5), съдържащи лиофилизиран прах; набор от флакони с разтворители съответно по 0,5, 1, 2 и 5 ml и приложение (спринцовки, апликационни игли, апликационен катетър, спрей-наконечник и др.). Продуктът представлява *фибриново тъканно лепило*

с кръвосъсирващи, хемостатични и адхезивни свойства. Активните му съставки са фибриноген, фактор XIII, плазминоген, апротинин, тромбин, калциев хлорид, говежди протеин. *Съхранява се при температура 2–8 °C.*

Показания: При инцизии, пластични и възстановителни хирургични операции, при имплантиране на съдови протези, в ортопедията и травматологията, акушерството, след простатектомия, след аденоидектомия и тонзилектомия, в денталната хирургия и др.

Приложение: Приготвянето на фибриновото лепило се извършва, като стриктно се спазва приложената към всеки кит инструкция. Готовото фибриново лепило може да се приложи с апликационна игла, апликационен катетър и спрей-наконечник. Необходимото количество лепило, което ще се използва, зависи от размера на увредената повърхност и начина на Приложение: Ако повърхността за покриване с лепилото е 7 cm², ориентировъчно се препоръчва Tissucol Kit 0,5; при 8 cm² – Tissucol Kit 1; при 16 cm² – Tissucol Kit 2 и при 40 cm² – Tissucol Kit 5. В случай, че се използва спрей-техника Tissucol Kit 1 е достатъчен за покриване на повърхност с размери от 25 до 100 cm². При залепване на тъкани втвърденото лепило достига максимална якост след около 2 h, а 70% якост – след 10 min. Подготвеният разтвор на Tissucol може да се денатурира след контакт с разтвори, съдържащи йод, алкохол или тежки метали (напр. антисептици), които трябва да се отстраняват от оперативното поле преди приложението на лепилото. Tissucol е резорбируем биопроduct. В хода на процеса на ранево заздравяване препаратът се замества от постепенно врастваща се тъкан, като тромбинът се инактивира от физиологичните протеазни инхибитори, калциевият хлорид претърпява метаболизъм, апротининът и метаболитите му се екскретират с урината.

Нежелани реакции: Тромбемболия и анафилактична реакция, ако препаратът попадне във вътрешността на тъкан или кръвоносен съд. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към говежди протеин. Tissucol не трябва да се инжектира.

V03AN Медицински газове

OXYGEN – INN (АТС код: V03AN01)

● **Medicinal Liquid Oxygen Prescriptia® 100%** („Прескрипция“ ЕООД) – *медицински кислород*. Съдържа 100% втечен криогенен кислород във вакуум изолирани контейнери (криогенни съдове) с обем от 3000 до 5000 литра. ● **Oxygen min® 99,5 об. %** („Месер Химко газ“ ООД) – *газообразен медицински кислород* под налягане 150 бара в 40-литрови стоманени бутилки. ● **Oxygen medicinal gaseous SOL® 100%** (SOL S.p.A.) – *газообразен медицински кислород 100%* под налягане 200 бара при 15 °C в алуминиеви или стоманени бутилки по 1, 2, 5, 10, 20, 30 и 50 литра. ● **Oxygen medicinal liquid SOL® 100%** (SOL S.p.A.) – *втечен медицински криогенен кислород 100%* под налягане при температура –183 °C в преносима криогенна цистерна от неръждаема стомана. ● **Oxygen Messer® 100%** (Месер България ЕООД) – *втечен медицински кислород 100%* под налягане в криогенна цистерна от неръждаема стомана. ● **Oxygen YES® 100%** (Yes Pharmaceutical Development Services GmbH) – *газообразен медицински кислород 100%* под налягане от 150, 200 или 300 бар в бутилки от стоманено-алуминиева сплав по 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 и 50 литра. ● **Oxygen YES® 100% cryogenic** (Месер България ЕООД) – *втечен медицински кислород 100%* под налягане в криогенна цистерна от неръждаема стомана.

Кислородът представлява около 21% от вдишвания въздух. Той е силно запалителен. Показан е за провеждане на: (1) *Кислородна терапия* – за лечение или за предотвратяване на остра и хронична хипоксия, като част от потока свеж въздух при обща анестезия или интензивно лечение, като пропелент при небулизация, за терапия на остри пристъпи на кластерно главоболие. (2) *Хипербарна оксигенотерапия* при декомпресионна болест, въздушна или газова емболия, отравяне с въглероден диоксид.

V03AZ Нервни депресанти

ETHANOL – INN (АТС код: V03AZ01)

V04 ДИАГНОСТИЧНИ АГЕНТИ

V04C Други диагностични агенти

V04CA Тестове за захарен диабет

GLUCOSE – INN (АТС код: V04CA02)

V04CB Тестове за изследване на мастна абсорбция

VITAMIN A CONCENTRATES (АТС код: V04CB01)

V04CC Тестове за изследване проходимостта на жлъчните пътища

SORBITOL – INN (АТС код: V04CC01)

MAGNESIUM SULFATE – INN (АТС код: V04CC02)

V04CD Тестове за изследване на хипофизарната функция

SERMORELIN – INN (ATC код: V04CD03)
CORTICORELIN – INN (ATC код: V04CD04)
SOMATORELIN – INN (ATC код: V04CD05)

V04CE Тестове за изследване на чернодробната функция

GALACTOSE – INN (ATC код: V04CE01)
SULFOBROMOPHTHALEINE – INN (ATC код: V04CF02)

V04CF Диагностични тестове за туберкулоза

TUBERCULIN – INN (ATC код: V04CF01)

●PPD Tuberculin mammalian® («БУЛ БИО – НЦЗПБ» ЕООД) – инжекционен разтвор 5 TU/0,1 ml във флакони, съдържащи по 0,2 ml (= 2 ЕД), 1 ml (= 10 ЕД), 1,5 ml (= 15 ЕД) и 2 ml (= 20 ЕД). ▲ Предизвиква реакция на забавена свръхчувствителност от туберкулинов тип.

Показания: Извършване на интрадермален тест на Манту с цел диагноза диференциална диагноза на туберкулоза; подбор на лица, подлежащи на БЦЖ ваксинация; изследвания, свързани с ваксинална алергия, придобита след БЦЖ ваксинация; туберкулозно тестване при провеждане на имунотерапия с БЦЖ ваксина; епидемиологични проучвания, включващи откриването на неспецифична чувствителност към този продукт.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Използва се специална туберкулинова спринцовка. Мястото на убождане се избира по дорзалната повърхност на предмишницата в средната или горната част, далеч от кръвоносни съдове. То се обеззаразява със спирт, като се изчака неговото изсъхване. При инжектиране спринцовката се поставя успоредно на надлъжната ос на предмишницата. Иглата се въвежда бавно интрадермално с отвор обърнат нагоре. След технически правилно интрадермално инжектиране на 0,1 ml Tuberculin се образува папула. Папулата и областта около нея трябва да се пазят от мокрене и механично дразнене. Те не трябва да се обработват с компреси или мази! Отчитането на туберкулиновия тест (проба) и интерпретацията му се извършват от лекар. Кожната реакция се отчита след 72 h. Измерва се напречният диаметър на инфилтратата. За определяне на ваксиналната алергия при подбора на лица за БЦЖ ваксинация се използва ЕД 5 TU/0,1 ml Tuberculin интрадермално. Инфилтрати ≥ 5 mm се приемат за туберкулин-положителни. Лица, реагиращи с размер на инфилтратата по-малък от 5 mm, са туберкулин-отрицателни и подлежат на реваксинация с БЦЖ (BCG) ваксина.

Противопоказания: Повишена чувствителност към PPD Tuberculin mammalian или някоя от неговите съставки (Twin-80 или Phenol); комедикация с антиалергични средства (ГКС, антихистаминови препарати, калциеви препарати и др.), имunosупресори, живи вирусни ваксини, имуноглобулинови препарати. Не се инжектира венозно.

V04CG Тестове за изследване на стомашната функция

HISTAMINE PHOSPHATE – INN (ATC код: V04CG03)
PENTAGASTRIN – INN (ATC код: V04CG04)
CAFFEINE AND SODIUM BENZOATE – INN (ATC код: V04CG30)

V04CH Тестове за изследване на бъбречната функция и уретрални увреждания

AMINOHIPURIC ACID (ATC код: V04CH30)
INDIGO CARMINE (ATC код: V04CH02)
INULIN AND OTHER POLYFRUCTOSANS (ATC код: V04CH01)
PHENOLSULFONPHTHALEIN (ATC код: V04CH03)

V04CJ Тестове за изследване на тиреоидната функция

PROTIRELINE – INN (ATC код: V04CJ02)

●TRH Berlin Chemie* (Berlin Chemie) – прахообразна субстанция 0,2 mg за приготвяне на инжекционен разтвор (оп. 1 бр.). ▲ Синтетично получен тиреотропиносвобождаващ хормон, стимулиращ секрецията на тиреотропен хормон от аденохипофизата.

Показания: Диагностика и контрол при терапия на хипотиреозидоза, малигнена струма, а също – за диагностика на тиреотропната функция на хипофизата след терапия на хипертиреозидоза.

Приложение: Непосредствено преди употреба 200 mcg субстанция се разтваря в 5 ml стерилен физиологичен разтвор. Протирелин се инжектира еднократно венозно в доза 200 mcg за възрастни. Някои автори препоръчват при възрастни да се прилагат максимални стимулиращи дози (400 до 500 mcg). Дозата за деца е 5 mcg/kg венозно.

Нежелани реакции: Необикновени вкусови усещания, световъртеж, усещане на топли вълни, повдигане, повръщане, отпадналост, хипертиреозидизъм (при продължително приложение). След въвеждане на протирелин може да бъде потисната секрецията на тиреотропния хормон в случаи на еутиреозидоза, респ. на фона на глюкокортикоидна терапия или при въвеждане на протирелин във високи дози и продължително време.

THYROTROPIN ALFA – INN (АТС код: V04CJ01)

● **Thyrogen® 0,9** (Genzyme Europe B.V.) – прх 0,9 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон с вместимост 5 ml (оп. по 1 и 2 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8°C на защитено от светлина място. Всеки флакон съдържа 1,1 mg тиротропин (tireotropin) алфа. Субстанцията във флакона се разтваря с 1,2 ml вода за инжекции. В 1 ml (= 1 ЕД) от така приготвения разтвор има 0,9 mg тиротропин. *Разрешен от ЕМА.*

Приложение: Препоръчаната дозировка са две дози от 0,9 mg/1 ml Thyrogen, инжектирани само мускулно в седалищната област, през 24-часов интервал. За изследване на серумния тиреоглобулин, серумната проба се взема 72 h след последната инжекция Thyrogen.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, умора, диария, слабост, спиналгия, грипоподобни симптоми, главоболие, цефалгия, парестезии, обриви, уртикария, сърцебиене, артралгия, миалгия.

V04CK Тестове за изследване на панкреатичната функция

BENTIROMIDE – INN (АТС код: V04CK03)

PACREOZYMIN (Cholecystokinin) (АТС код: V04CK02)

SECRETIN (АТС код: V04CK01)

V04CM Тестове за изследване на ферилитетни нарушения

GONADORELIN – INN (АТС код: V04CM01)

V04CX Други диагностични тестове

CLEARVIEW

● **Clearview® hCG II** (Unipath Ltd.) – тест (касета с пипета). ● **Clearblue® compact** (Unipath Ltd.) – тест (писалка с абсорбент). Препаратите се съхраняват: при температура 2–30 °C. Негодни за употреба са тестове, престояли повече от 24 h във от защитното фолио. Clearview (Клервью) е *имунологичен тест* за експресна диагноза на ранна бременност. С него се установява наличието на hCG (човешки хорионгонадотропин) в урината на бременните жени. Clearview представлява имунохроматографски метод с използване на МАВ, предназначен както за професионална, така и за домашна употреба. С него се откриват минимум 25 mIU hCG/ml урина (докато приблизителното уринно ниво на hCG през първия ден от закъснялата менструация е 100 mIU/ml). Специфичността на този метод е 100%, чувствителността – 99% и точността – 99,6%. Тестът може да се извърши още първия ден на очакваната менструация, по всяко време на деня (но най-висока е концентрацията на hCG в първата сутрешна урина). *Резултатът се отчита след 3 до 10 min.* След 10-та минута тестът трябва да се извърши!

Други експресни тестове за диагностика на ранна бременност, откриващи hCGs в урината:

- ☞ **Acon®** (ACON Laboratories Inc.) – тест (лента с ваничка)
- ☞ **Clear®** (CORTEZ Diagnostics Inc.) – тест (с легенче)
- ☞ **Confirm®** (R&S consumer goods GmbH)
- ☞ **dBEST®** (AmeriTek Inc.) – тест (тест-лента, десикант, легенче). Отличава се с висока чувствителност (20 mIU hCG/ml урина) и може да диагностицира бременност още преди първия ден на очакваната менструация. Резултатът се отчита след 1 min.
- ☞ **One step HCG urine pregnancy test®** (Beijing Blue Cross)
- ☞ **Rapipreg® direct** (Morwelldiagnostics, Unipharm) – тест (стик и касета).
- ☞ **QuickSure®** (USMeds) – тест (лента и писалка).

GEL CONTACT® (АТС код: V04CX00) (Унифарм АД) – гел в пластмасови флакони по 250, 500, 1000 и 3000 g (оп. по 1 бр.). Гелът съдържа **карбопол 940**, пропиленгликол, глицерин, нипагин, триетаноламин, етанол, Е 132, пречистена вода.

Показания: За ултразвукова диагностика (ехо- и сонография) на черен дроб, слезка, панкреас, бъбреци, пикочен мехур, матка, яйчници, щитовидна жлеза, пристенен плеврален излив.

Приложение: Контактният гел се нанася в равномерен слой по кожата в областта на изследване. При наличие на показания гелът може да се използва по време на бременност и лактация. Той не трябва да се нанася върху открити левации, в устата или върху очите.

FLUORESCHEIN (вж. гл. S01JA)

LEVOVIST® (АТС код: V04CX00) (Schering AG) – гранули по 2,5 и 4 g плюс 20 ml и разтворител. В 1 g гранули има 999 mg галактоза и 1 mg палмитинова киселина. ▲ Levovist е контрастно вещество, което след инжектиране в периферните вени води до временно усиление на ултразвуковото ехо от сърдечните кухини и кръвоносните съдове. Това се обуславя от въздушни мехурчета с микроскопични размери, които се образуват след суспензирането на гранулите със стерилна апиrogenна дестилирана вода. Поради добавката на палмитинова киселина суспензията остава стабилна в продължение на няколко минути при преминаването от сърцето към белия дроб и след това в кръвоносните съдове. После суспензираните гранули се разтварят в кръвта.

Показания: За получаване на едно-и двуизмерно изображение на кръвоносните съдове по метода на доплеровата сонография, а също- за контрастна ехокардиография на сърдечните кухини (предсърдия и камери).

Приложение: Суспензията за i.v. инжектиране се приготвя с приложения разтворител. При флаконите, съдържащи 4 g гранули, необходимото количество разтворител за получаване на разтвори с концентрация 200 mg/ml, 300 mg/ml и 400 mg/ml е съответно 17 ml, 11 ml и 8 ml. При флаконите, съдържащи 2,5 g гранули необходимото количество разтворител за получаване на разтвори с концентрация 200 mg/ml, 300 mg/ml и 400 mg/ml е съответно 11 ml, 7 ml и 5 ml. Преди приготвянето на суспензията гранулиите и разтворителят трябва да са със стайна температура. Трябва да се избягва загряването на вече приготвената суспензия, за да се предотврати сливането на микроскопичните мехурчета и образуване на по-големи въздушни мехурчета поради получаването на вакуум. Суспензията се инжектира през гъвкав венозен катетър размер № 19 или 20. Предимства има използването на свързващи елементи Luer-Lok. Непосредствено преди инжектирането трябва да се отстранят макроскопски видимите въздушни мехурчета. Неизползваното количество суспензия се изхвърля. За провеждане на *доплерова сонография на съдовете у възрастни* при добре видими, но диагностично недостатъчни доплерови сигнали препаратът се инжектира венозно в обем 10 до 16 ml и концентрация 200 mg/ml. При слаби сигнали се препоръчват 5 до 10 ml i.v. при концентрация 300 mg/ml; при много слаби или липсващи сигнали - 5 до 8 ml и концентрация 400 mg/ml. Венозното инжектиране трябва да се извърши плавно и без прекъсване със скорост 1 до 2 ml/s, за да се постигне равномерен ефект на усилване на сигнала. В някои случаи може да се наложи повторно инжектиране на препарата, напр. за да бъдат изследвани няколко сечения. Обикновено продължителността на усилване на сигнала е от 2 до 4 min. Ед. Levovist може да се приложи максимално 6 пъти. За провеждане на *доплерова ехокардиография на лявата и дясната сърдечна камера у възрастни* Levovist се въвежда венозно в обем 10 до 16 ml и концентрация 200 mg/ml. При болни със слаби или липсващи сигнали, както и за изясняване степента на митрална недостатъчност обемът е 5 до 10 ml, а концентрацията е 300 mg/ml. При изследване само на дясната сърдечна кухина той се прилага в обем 4 до 10 ml и концентрация 200 mg/ml. Инжектира се цялото количество препарат *bolus венозно*.

Нежелани реакции: Болка или усещане за топлина или студ в областта на инжектиране, промяна във вкуса, задух, промени в артериалното налягане и пулса, повръщане, главоболие, световъртеж, кожни обриви. **Противопоказания:** Нарушения в обмяната на галактозата.

MENOTEST FSH® (Ulti Med Products AD) – тест (писалка). Представява имунохроматографски метод за определяне концентрацията на човешкия FSH в урината. Тестът има откриваемост на FSH минимум 25 mU/ml при 95% от случаите, и специфичност 93%. Прилага се за определяне на наближаваща менопауза (в пери- и менопаузата концентрацията на FSH е значително повишена – между 40 и 200 mU/ml). Може да се извърши по всяко време на деня. Положителен резултат може да се отчете още на 40-ата секунда, но за да се потвърди отрицателен резултат, е необходимо да се изчака 10 min. Концентрацията на FSH по време на нормален менструален цикъл се повишава умерено от 15 до 35 mU/ml около средата на цикъла (3 до 5 дни преди овулация), след което се понижава до изходните нива от 5–20 mU/ml във фоликуларната и/или лутеалната фаза. При положителен резултат е необходимо ново тестване след 5 до 7 дни. Ако и вторият тест се окаже положителен, това насочва към трайно повишено ниво на FSH, което се наблюдава в пери- и постменопаузата.

OPHTHALMOGEL® (вж. гл.S01XA)

(1) Бързи тестове за откриване на наркотични вещества в проба от урина

- **USMeds™ Amphetamine** (открива амфетамин)
- **USMeds™ Barbiturates** (открива барбитурати)
- **USMeds™ Benzodiazepine** (открива бензодиазепини)
- **USMeds™ Cocaine** (открива кокаин)
- **USMeds™ Marijuana (THC)** (открива марихуана)
- **USMeds™ Methadone** (открива метадон)
- **USMeds™ Metamphetamine** (открива метамфетамин)
- **USMeds™ Morphine** (открива морфин)

(2) Туморни маркери

- **USMeds™ Fecal Occult Blood Test** (за ранно диагностициране на колоректален карцином)
- **USMeds™ PSA 2 line** (открива Prostate Specific Antigen, 1 reference, cut off 4 ng/ml)

(3) Фертилитет

- **USMeds™ Ovulation** (открива LH в урината на бременни жени)
- **USMeds™ QuickSure Pregnancy Test** (открива хорионгонадотропен хормон в урината на бременни жени)

(4) Инфекциозни болести

- **USMeds™ Chlamydia Test** (открива специфичен хламидиен антиген от ендцервикална и уретрална проба на жени и урина на мъже)
- **USMeds™ HBsAg Test** (открива HBV – повърхностен антиген на вируса на хепатит В)
- **USMeds™ Helicobacter pylori Test** (открива IgG антитяло срещу *H. pylori* в човешки серум)
- **USMeds™ Syphilis** (открива специфични антирепонеми антитела чрез метод за пасивна хемоаглутинация на еритроцитите)

V06 ХРАНИ С ОБЩО ДЕЙСТВИЕ

V06A Диети за лечение на затлъстяване

V06B Протеинови (хранителни) добавки

V06C Храни за деца

V06CA Храни, несъдържащи фенилаланин

V06D Други храни

V06DA Въглехидрати/протеини/минерали/витамини, комбинации

V06DB Мазнини/въглехидрати/протеини/минерали/витамини, комбинации

V06DC Въглехидрати

FRUCTOSE* – INN (АТС код: V06DC02) – инфузионни разтвори от 5% и 10% в бутилки по 500 ml. ▲ При метаболизма на левулозата (плодова захар, *фруктоза*) се освобождава значително количество *енергия*, без да се изразходва *инсулин* за разлика от метаболизма на глюкозата. Левулозата *стимулира гликогеногенезата* дори при увреден черен дроб.

Показания: ЗД, епидемичен хепатит, постхепатитни състояния, миокардно увреждане, язвена болест, интоксикации (с цианиди, въглероден оксид, хиперкалиемия), хеморагии, хипогликемия.

Приложение: Назначава се *орално и венозно* (струйно или капково). ДД за *възрастни* е 500 до 2000 ml, а за *деца* е 1500 ml/m².

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, брадикардия, повдигане, фебрилитет. **Противопоказания:** Интоксикация с метилов алкохол (левулозата засилва неговия метаболизъм), *вродена непоносимост към фруктоза*, хипотонна дехидратация и хиперхидратация, епилепсия, сърдечна декомпенсация, дефицит на еритроцитната Г6ФД, свръхчувствителност към продукта.

SODIUM CHLORIDE & GLUCOSE (Serum Glucosae – вж. B05CX)

V06DD Аминокиселини, вкл. комбинации с полипептиди

KETOSTERIL KETOACID® (АТС код: V06DD00) (Фрезениус Каби България ЕООД) – филм-таблетки (оп. по 20 и 100 бр.). Съдържа аминокиселини (алфа-кетоаналози на изолевцин, левцин и фенилаланин; лизин, треонин, триптофан, хистидин, тирозин; калциеви соли на някои аминокиселини) с общо азотно съдържание 36 mg. ▲ Кетоновите аналози в организма се трансаминират в съответните аминокиселини, разграждайки уреята. Препаратът улеснява използването на азотсъдържащите продукти на обмяната. При продължително приемане той подобрява общото състояние на пациенти с ХБН и в отделни случаи води до отсрочване началото на диализата.

Показания: ХБН, възникнала във връзка с изменение в белтъчния метаболизъм на фона на нискобелтъчна диета (до 40 g/24 h) при болни със скорост на ГФ от 5 до 15 ml/min.

Приложение: На възрастни пациенти с т.м. 70 kg се назначава в доза от 4 до 8 таблетки/8 h. Таблетките се поглъщат, без да се дъвчат по време на хранене. Кетостерил се приема през целия период от време, докато скоростта на ГФ се колебае от 5 до 15 ml/min.

Нежелани реакции: Хиперкалциемия. **Противопоказания:** Хиперкалциемия, нарушен метаболизъм на аминокиселини.

V06DE Аминокиселини/въглехидрати/минерали/витамини, комбинации

V06DF Млечни субституенти

V06DX Други нутриентни комбинации

V07 ВСИЧКИ ДРУГИ НЕЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

V07AA Пластири

V07AB Разтворители и разредители, вкл. промивни разтвори

CELSIOR® (АТС код: V07AB00) (Insitut Georges Lopez – IGL) – стерилен бистър, безцветен (или бледо жълт) разтвор за съхраняване на органи 1000 ml в етилен винилацетат кополимерен сак във външна алуминиева опаковка (оп. 4 бр. плюс кислороден абсорбер). Разтворът има pH 7.3 и осмоларитет 320 mOsm/kg.

Състав: В 1000 ml разтвор се съдържат: глутатион – 0.921 g, манитол – 10.930 g, лактобионов киселина – 28.664 g, глутаминова киселина – 2.294 g, натриев хидроксид – 4 g, калциев хлорид дихидрат – 0.037 g, калциев хлорид – 1.118 g.

g, магнезиев хлорид хексахидрат – 2.642 g и хистидин – 4.650 g. Съхраняван при температура от 2 до 8 °C, Целзиор има срок на годност 24 мес. Той не трябва да замръзва. По време на съхранение разтворът може да пожълтее, което не влошава качеството му. След отваряне на сака разтворът е годен в продължение на 24 h.

Показания: За съхраняване на органи (сърце и бели дробове, бъбреци, черен дроб, панкреас) за трансплантация. Celsior се използва от момента на отстраняване на органа от донора, по време на неговото съхранение и транспортиране и до трансплантацията му в тялото на реципиента.

Приложение: Промиването на органа за трансплантация обикновено се извършва в два етапа: първото промиване се прави докато органът е още *in situ*, а второто – след неговото отстраняване от донора. Органът се промива през канюла, въведена в артерия, като се поддържа достатъчно налягане за получаване на постоянен поток от разтвора, за да се осъществи адекватно промиване. При чернодробна трансплантация жлъчните пътища се промиват след експлантация, преди поставянето му в контейнера за съхранение и транспорт.

Минималните препоръчвани обеми разтвор за възрастни зависят от съответния/те орган/и. (1) Сърце – 1000 до 2000 ml; (2) Бял дроб – 4000 до 6000 ml; (3) Черен дроб – 6000 до 8000 ml. (4) Бъбреци – 4000 до 5000 ml. (5) Панкреас – 4 000 ml. Промиването продължава докато органът е еднакво светъл и промивните води станат относително бистри. Няма адекватни клинични изпитвания за използването на Целзиор при органна трансплантация в детската възраст.

Органът се съхранява и транспортира в стерилен контейнер с подходящ размер при температура $5\pm 3^{\circ}\text{C}$. Той трябва изцяло да бъде потопен в охладения разтвор, а контейнерът следва да е плътно асептично затворен и поставен в лед. Контейнерите за съхранение на органи трябва да се държат в добре изолирани транспортни контейнери. Времето за транспортиране трябва да е възможно най-кратко.

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на Целзиор.

SODIUM CHLORIDE (вж. гл. B05CB)

WATER FOR INJECTION (АТС код: V07AB00)

● **Aqua ad iniectionabilia** (B. Braun Melsungen AG) – стерилна апиrogenна вода за инжекции по 10 и 20 ml в ампули (оп. по 20 бр.); по 50, 100, 250 и 500 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Water for injection demo®** (Demo S.A. Pharmaceuticals Industry) – вода за инжекции като разтворител за парентерално приложение в полипропиленови ампули от 5, 10 и 20 ml (по 20 и 50 бр.).

V07AC Кръвопреливане, спомагателни продукти

SODIUM CITRATE (АТС код: V07AC00)

● **Natrium citricum** (Софарма АД) – разтвор 3,8% в ампули по 1 ml (оп. по 10 и 50 бр.); перорален разтвор 5% в ампули по 5 ml (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ В концентрация 3,8 %, приложен *in vitro*, натриевият цитрат свързва йонизиращия калций в недисоциируема форма и предотвратява кръвосъсирването.

Показания: Приложен орално в концентрация 5%, препаратът успокоява стомашната лигавица и има антиеметичен ефект при рефлексно повръщане.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: Като *антиеметично средство* на възрастни 5%-ият разтвор на натриев цитрат се назначава орално в доза 1 до 2 g през 6 или 8 h. ЕД за деца са следните: до 3 мес. – 50 mg; от 3 до 6 мес. – 100 mg; от 6 до 12 мес. – 250 mg; от 2 до 3 г. – 300 mg; от 4 до 7 г. – 500 mg; от 8 до 14 г. – 1000 mg.

Нежелани реакции. При УБФ или хипералдостеронизъм съществува риск от развитие на хипернатриемия.
Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

V07AD Кръвни тестове, спомагателни продукти

V07ACN Оборудване при инконтиненция

V07ACR Тестове за чувствителност, дискове и таблетки

V07AS Хирургични инструменти за стомии

V07ACT Козметика

V07ACV Технически дезинфектанти

V07ACX Перилни препарати

V07ACY Други нетерапевтични спомагателни продукти

V07ACZ Химикали и реагенти за анализи

V08 КОНТРАСТНИ ДИАГНОСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

V08A Йодирани рентгеноконтрастни лекарства

V08AA Водоразтворими, нефротропни рентгеноконтрастни лекарства с висок осмоларитет

IOXITALAMAIC ACID – INN (ATC код: V08AA05)

● **Telebrix N*** (Byk Gulden Lomberg GmbH) – инжекционен разтвор 38% (= 380 mg/ml йод) в ампули по 50 ml (оп. 1 бр.). След i.v. въвеждане Telebrix се екскретира с урината в 90% още в първите 3 h. Подходящ е за провеждане на ангио- и урография. В последния случай се прилага i.v. в доза 30 до 50 ml. Може да предизвика гадене, повръщане, силно затопляне, кожни обриви, шок, съдова болка. Противопоказан е при увреждане на бъбреците и черния дроб, изразена тиреотоксикоза, повишена чувствителност към йод, тежка СН.

DIATRIZOIC ACID – INN (ATC код: V08AA01)

● **Urografin®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен разтвор 76% 20 ml в ампули с тест-ампула от 1 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа соли на диатризовата киселина, осигуряващи контраст.

Показания: Венозна урография, уретероцистография, цистография, ретроградна пиелография, аортография, ангиокардиография, артериография, флебография, сиалография, лимфография, фистулография, хистеросалпингография.

Приложение: Няколко часа преди въвеждане на препарата чрез венозно инжектиране на тест-ампулата се изследва чувствителността на пациента. Около 12 h преди рентгеновото изследване болният трябва да приеме лаксативно средство и да не приема храна.

Взаимодействия: Подобно на другите контрастни средства, съдържащи йод, в продължение на 2 до 6 седмици след прилагане на продукта се понижава способността на щитовидната жлеза да поглъща радиоизотопи за диагностика. След интравазално приложение на Urografin при пациенти с диабетна нефропатия може да се влоши бъбречната функция. Поради риск от развитие на лактацидоза, приемът на бигвани (напр. метформин) трябва да се спре 48 h преди изследването и да се възстанови след установяване на функционалната годност на бъбреците. Ако има нарушения във водно-електролитния баланс, те трябва да се компенсират преди изследването.

Нежелани реакции: Повръщане, сърбеж, кожни обриви, зачервяване в областта на инжектиране, тахикардия, анафилактичен шок, астматичен пристъп, метален вкус в устата, сериозни циркулаторни нарушения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към йод, увреждане на бъбреците и черния дроб, струма, тиреотоксикоза, ХОББ, СС недостатъчност. В случай на необходимост от радиоизотопно изследване на щитовидната жлеза, трябва да се изчака 30 дни.

V08AB Водоразтворими, нефротропни рентгеноконтрастни лекарства с нисък осмоларитет

IODIXANOL – INN (ATC код: V08AB09)

● **Visipaque*** (GE Healthcare AS) – инжекционен разтвор 15% (150 mg йод/ml) във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.) и 200 ml (оп. по 1, 6 и 10 бр.). ● **Visipaque*** (GE Healthcare AS) – инжекционен разтвор 27% (270 mg йод/ml) във флакони по 10 ml (оп. 10 бр.), 20 ml (оп. 10 бр.), 40 ml (оп. 10 бр.), 50 ml (оп. 10 бр.), 75 ml (оп. 10 бр.), 100 ml (оп. 10 бр.), 150 ml (оп. 10 бр.), 200 ml (оп. по 1, 6 и 10 бр.) и 500 ml (оп. 10 бр.). ● **Visipaque®** (GE Healthcare AS) – инжекционен разтвор 32% (320 mg йод/ml) във флакони по 10 ml (оп. 10 бр.), 20 ml (оп. 10 бр.), 40 ml (оп. 10 бр.), 50 ml (оп. 10 бр.), 100 ml (оп. 10 бр.), 150 ml (оп. 10 бр.), 200 ml (оп. 1, 6 и 10 бр.) и 500 ml (оп. 6 бр.). Йодиксанол е водноразтворимо хексаяодирано съединение. Отнася се към димерните нейонни рентгеноконтрастни лекарства. Съдържа 49,1% органично свързан йод, който след като постъпи в кръвта и органите, поглъща рентгеновите лъчи.

Показания: Селективна церебрална артериография, селективна церебрална дигитална субтракционна артериография, аортография, периферна артериография, кардиоангиография. Венозно се прилага при екскреторна урография и венография на крайниците. Preparatът усилява контраста при рентгенова компютърна томография.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) *Интраартериално инжектиране.* За провеждане на селективна церебрална артериография обикновено се инжектира 27% разтвор на йодиксанол в доза 5–10 ml. Много по-рядко се използва 32% разтвор в същия обем. За провеждане на церебрална вътреартериална дигитална субтракционна ангиография се използва 15% разтвор на препарата в обем 5–10 ml. За провеждане на аортография се използва 27% или 32% разтвор в обем 40–60 ml. За провеждане на периферна артериография се въвежда 27% или 32% разтвор в обем 30–60 ml. За рентгеново изследване на лявата камера на сърцето и корена на аортата се използва 32% разтвор в обем 30–60 ml, за селективна коронарография – 27% разтвор в обем 4–8 ml. (2) *Интравенозно въвеждане.* За урография се използват 40–60 ml 27% или 32% разтвор на йодиксанол. За провеждане на венография на един от крайниците preparatът се назначава в обем 50–150 ml и концентрация 27%.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, смущения във вкусовите усещания, преходно нарушаване на чернодробната функция, кожни обриви, сърбеж, ангионевротичен оток, анафилактичен шок, зрителни нарушения, главоболие, болка в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Тиреотоксикоза в напреднал стадий, ХСН, повишена чувствителност към продукта.

IOHEXOLE – INN (ATC код: V08AB02)

●**Omnipaque 300®** (GE Healthcare AS) – 30% разтвор (съдържащ 300 mg йод/ml) в инфузионни стъклени флакони по 20 ml (оп. по 10 и 25 бр.) и бутилки по 50, 75, 100, 150 и 200 ml (оп. 10 бр.), 50 ml (оп. 10 бр.), 75 ml (оп. 10 бр.), 100 ml (оп. 10 бр.), 150 ml (оп. по 6 и 10 бр.), 175 ml (оп. 10 бр.), 200 ml (оп. по 6 бр.). ●**Omnipaque 350®** (GE Healthcare AS) – 35% разтвор (съдържащ 350 mg йод/ml) в инфузионни стъклени флакони по 20 ml (оп. по 10 и 25 бр.) и бутилки по 50 ml (оп. 10 бр.), 75 ml (оп. 10 бр.), 100 ml (оп. 10 бр.), 150 ml (оп. по 6 и 10 бр.), 175 ml (оп. 10 бр.), 200 ml (оп. по 6 бр.). Йохексол е рентгеноконтрастно средство, подходящо при възрастни и деца за провеждане на урография, флебография, интравенозна или интраартериална дигитална субтракционна ангиография, артериография, кардиоангиография. **PRC C.**

IOMEROL – INN (ATC код: V08AB10)

●**Iomeron® 200** (Bracco Imaging S.p.A.) – инжекционен разтвор 20% 75 ml в стъклени бутилки (оп. 1 бр.). ●**Iomeron® 250** (Bracco Imaging S.p.A.) – инжекционен разтвор 25% 50 ml в стъклени бутилки (оп. 1 бр.). ●**Iomeron® 300** (Bracco Imaging S.p.A.) – инжекционен разтвор 30% в стъклени бутилки по 50, 100 и 200 ml. (оп. по 1 бр.). ●**Iomeron® 350** (Bracco Imaging S.p.A.) – инжекционен разтвор 35% в стъклени бутилки по 50, 100 и 200 ml. (оп. по 1 бр.). ●**Iomeron® 400** (Bracco Imaging S.p.A.) – инжекционен разтвор 35% в стъклени бутилки по 50, 100 и 200 ml. (оп. по 1 бр.).

Показания: Прилага се *вътресъдово* за провеждане на ангиография, флебография, урография, компютърна томография. *Субарахноидално* се назначава при лумбална миелография, гръдна миелография, цервикална миелография и компютърна томография на базалните цистерни. *Интракавитарно* се въвежда при артрография, ретроградна ендоскопична панкреатография, херниография, хистеросалпингография, сиалография. *Орално* се прилага за изследване на СЧТ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Преди и след приложение на йохексол трябва да се осигури адекватна хидратация на болния. При *урография* йохексолът се въвежда венозно. Използва се разтворът с концентрация 300 mg/ml, от който при възрастни са необходими 40 до 80 ml. При деца дозировката е следната: при т.м. не по-малка от 7 kg – 3 ml/kg и над 7 kg – 2 ml/kg. За *флебография* на долен крайник се използват 20 до 100 ml от 24% или 30% разтвора на препарата. За *усилване на контраста при провеждане на компютърна томография* обикновено венозно капково се въвеждат 100 до 400 ml 14% разтвор (140 mg/ml йод). Интраартериално йохексанолът се прилага за провеждане на *артериография*. За *графия на аортната дъга* се използват 30 до 40 ml 30% разтвор. При *церебрална артериография* – 30 до 50 ml 30% или 35% разтвор. За провеждане на *поясна и гръдна миелография* на възрастни ендолумбално се инжектират 8 до 12 ml от 24% разтвор на препарата. При *артрография* се използват 5 до 20 ml разтвор на препарата с концентрация 240 mg/ml или 5 до 10 ml от 30% разтвор.

Нежелани реакции: Чувството за затопляне и преходен метален вкус, СЧ дискомфорт, диспнея, кожни обриви, еритем, сърбеж, ангиоедем. При болни, подложени на терапия с бета-блокери, е възможно да се проявят атипични симптоми на анафилаксия, изразяващи се с хипотония и брадикардия. Много рядко йохексол води до развитие на БН, загуба на съзнанието, преходни моторни или сензорни разстройства, аритмия, исхемия. След въвеждане на йохексол пациентът трябва да бъде наблюдаван най-малко 30 min, тъй като част от сериозните НЛР се развиват в този период от време. След миелография обаче пациентът трябва да остане в покой с повдигната глава и гръден кош на 20° в продължение на 60 min. След това може да се движи внимателно, без да се навежда. Амбулаторните пациенти не трябва да бъдат оставени сами в първите 24 h след провеждане на изследването. **Противопоказания:** Изразена тиреотоксикоза, повишена чувствителност към препарата, СН, БН, БАХ, остра мозъчна патология, ЗД, миастения, феохромоцитом; лечение с биганиди или IL-2.

IOPAMIDOL – INN (ATC код: V08AB04)

●**Iopamigita® 300** (Agfa Healthcare Imaging Agents GmbH) – разтвор 30% в стъклени флакони с обем 50, 75 и 100 ml (оп. по 10 и 30 бр.), по 200 ml (оп. по 10 и 20 бр.) и по 500 ml (оп. по 1 и 6 бр.). ●**Iopamigita® 370** (Agfa Healthcare Imaging Agents GmbH) – разтвор 37% в стъклени флакони с обем 50, 75 и 100 ml (оп. по 10 и 30 бр.) и по 200 ml (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Iopamiro® 300** (Bracco Imaging S.p.A. Bracco Imaging S.p.A.) – разтвор 30% в стъклени флакони с обем 50, 75 и 100 ml (оп. по 10 и 30 бр.) и по 200 ml (оп. по 10 и 20 бр.). ●**Iopamiro® 370** (Bracco Imaging S.p.A.) – разтвор 37% в стъклени флакони с обем 30, 50, 100 и 500 ml (оп. по 1 бр.). ●**Scanlux® 300** (Sanochemia Pharmazeutika AG) – разтвор 30% във флакони по 50, 75, 100 и 200 ml (оп. по 10 бр.). ●**Scanlux® 370** (Sanochemia Pharmazeutika AG) – разтвор 37% във флакони по 50, 75, 100 и 200 ml (оп. по 10 бр.). ▼ Иопамидол е трийодно, нейонно, водноразтворимо рентгеноконтрастно лекарство. Той се метаболизира незначително. Повече от 90% от препарата се екскретира непроменен през бъбреците през първите 24 h. Елиминационният му полуживот от 90 до 150 min.

Показания: Лумбална и торако-цервикална миелография, ангиографии (церебрална ангиография, периферна артериография, флебография, ангиокардиография, лява вентрикулография, селективна коронарна артериография, аортография, селективна висцерална ангиография), дигитална субтракционна ангиография, урография, артрография; за усилване на контраста при компютърна томография.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Начинът на приложение и дозиране на иопамидол зависят от възрастта и т.м. на пациента, минутния обем на сърцето, диагностичната задача. При пациенти, планирани за изследване на щитовидната жлеза с радиоактивен йод, да се има предвид, че каптацията на йод в щитовидната жлеза намалява в продължени на няколко дни (понякога до 2 седмици) след прилагане на иопамидол или друго йодирано рентгеноконтрастно средство, екскретиращо се с урината.

Съществува риск от рецидив на хипертиреозидизъм при пациенти, лекувани за предшестваща тиреоидна хиперфункция. Неийонните контрастни вещества имат по-слаба антикоагулационна активност *in vivo*, отколкото йонните, което изисква повишено внимание при провеждане на съдови катетеризации.

Взаимодействия: Йопамидол може да взаимодейства с тестовите за функционално диагностициране на щитовидната жлеза.

Нежелани реакции: Генерализирано чувство на топлина, обширен еритем, уртикария, гадене, повръщане, главоболие, хрема, фебрилитет, изпотяване, слабост, виене на свят, бледост, задух и умерена хипотензия; по-рядко – периферна вазодилатация с изразена хипотензия, тахикардия, диспнея, възбуда, цианоза и загуба на съзнание; камерна аритмия (при интракардиална и/или коронарна артериография). **Противопоказания:** Тежко УБФ, повишена чувствителност към йодсъдържащи препарати; изразена тиреотоксикоза; макроглобулинемия на Waldenström, мултиплен миелом.

IOPIROMIDE – INN (АТС код: V08AB05)

● **Ultravist® 300** (Bayer Pharma AG) – 30% разтвор (еквивалентен на 300 mg/ml йод) във флакони по 50 ml (оп. 10 бр.).
● **Ultravist® 300** (Schering AG) – 30% разтвор (300 mg/ml йод) във флакони по 20 и 50 ml (оп. по 10 бр.). ● **Ultravist® 370** (Schering AG) – 37% разтвор (еквивалентен на 370 mg/ml йод) във флакони по 30, 50, 200 и 500 ml (оп. по 10 бр.).
Йопромидът е мономерно нискоосмотично неийонно рентгеноконтрастно лекарство.

Показания: За усиление на контраста при компютърна томография; цифрова субтракционна ангиография; коронарография; венозна урография; флебография на крайниците; артрография; хистеросалпингография; фистулография.

Приложение: Начинът на приложение и дозиране на йопромид се определят от възрастта, т.м. на пациента, минутния обем на сърцето и диагностичната задача.

Нежелани реакции: Повръщане, главоболие, световъртеж, сърбеж, уртикария, сълзотечение, диспнея, еритем, потливост, повишаване на т.т. **Противопоказания:** Хипертиреоза, повишена чувствителност към йод.

IOVERSOL – INN (АТС код: V08AB07)

● **Optiray* 240** (Mallinckrodt Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 240 mg йод/ml в безцветни стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 240 mg йод/ml в предварително напълнени полипропиленови ръчни спринцовки по 50 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 240 mg йод /ml в предварително напълнени спринцовки под налягане по 50 и 125 ml (оп. 1 и 10 бр.). ● **Optiray* 300** (Mallinckrodt Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 300 mg йод/ml в безцветни стъклени флакони по 10, 20, 50, 75, 100 и 150 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 300 mg йод/ml в предварително напълнени полипропиленови ръчни спринцовки по 30 и 50 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 300 mg йод /ml в предварително напълнени спринцовки под налягане по 50, 75, 100 и 125 ml (оп. 1 и 10 бр.). ● **Optiray* 320** (Mallinckrodt Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 320 mg йод/ml в безцветни стъклени флакони по 20, 50, 75, 100 и 200 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 320 mg йод/ml в предварително напълнени полипропиленови ръчни спринцовки по 50 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 320 mg йод /ml в предварително напълнени спринцовки под налягане по 50, 100 и 125 ml (оп. 1 и 10 бр.). ● **Optiray* 350** (Mallinckrodt Deutschland GmbH) – разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 350 mg йод/ml в безцветни стъклени флакони по 30, 50, 100 и 200 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 350 mg йод/ml в предварително напълнени полипропиленови ръчни спринцовки по 30 и 50 ml (оп. 1 и 10 бр.); разтвор за инжектиране/инфузия с концентрация 350 mg йод /ml в предварително напълнени спринцовки под налягане по 50, 75, 100 и 125 ml (оп. 1 и 10 бр.).

Рискова категория за кърмене: L3.

Йоверсол е неийонно рентгеноконтрастно средство. Показан е за провеждане на церебрална, периферна и висцерална ангиография, вкл. интраартериална и интравенозна дигитална субтракционна ангиография, венография, интравенозна урография. При деца може да се прилага за ангиография (церебрална, периферна, висцерална) и интравенозна ангиография.

V08B Нейодирани рентгеноконтрастни лекарства

V08BA Рентгеноконтрастни лекарства, съдържащи бариев сулфат

BARIUM SULFATE – INN (АТС код: V08BA02)

● **DC-BAR-MILVE®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – прах 100 g, съдържащ 90 g бариев сулфат (оп. 1 бр.).
▲ Бариевият сулфат задържа рентгеновите лъчи. Това позволява да бъдат изобразени кухите органи, в които той е попаднал. Под форма на суспензия бариевият сулфат проявява висока адхезивна активност и улеснява детайлната визуализация на лигавичния релеф на изследвания орган.

Показания: Рентгенологично изследване на хранопровода, стомаха и червата.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: За изследване на *хранопровода* преди употреба се приготвя суспензия като към 100 g прах се добавя на порции 100 ml вода. Суспензията се разбърква с *дървена или пластмасова* бъркалка внимателно до получаване на хомогенна смес. За изследване на *стомаха* 1 опаковка (=100 g) прах се суспензира с 200 ml вода. Разбърква се 5 min, изчакава се 5 min и се разбърква още 2 min. Приема на глътки, като през това време се извършва рентгеново изследване

на хранопровода и кардията. След като бъде погълнато цялото количество, се изследват стомахът и червата. Осем часа по-късно е добре изпълнено сляпото черво и colon ascendens; 12 h по-късно – colon transversus, а след около 20 до 24 h – сигмата и ректума. За изследване на *тънкото черво* бариевият сулфат е най-добре да се приложи през дуоденална сонда, като 3 опаковки (= 300 g) прах се суспензират с 300 ml изстудена вода при температура до 10 °C. При необходимост от детайлно изследване на *дебелото черво* препаратът трябва да се приложи под формата на клизма (иригография) като за целта 3 опаковки (= 300 g) прах се суспензират с 1500 ml вода при температура 36 °C.

Противопоказания: Съмнение за перфорация на орган от СЧТ, остър хирургически корем.

V08C Контрастни лекарства за ядрено-магнитен резонанс

V08CA Парамагнетични контрастни лекарства

GADOBUTROL – INN (ATC код: V08CA09)

● **Gadovist®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен разтвор 7,5 и 20 ml, съдържащ в 1 ml 604,72 mg гадобутрол (еквивалентен на 1 mmol/ml) в предварително напълнени стъклени спринцовки с вместимост съответно 10 и 20 ml (оп. по 5 бр.).

Показания: За контрастно усиливане при изследване с *магнитно резонансна томография* (MRI) на черепа и гръбначния стълб, а също при магнитно резонансна ангиография (CE-MRA).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Най-добре е *вътресъдовото приложение* на препарата да се осъществи в легнало положение на пациента, който трябва да бъде наблюдаван в продължение поне на 30 min. Сканирането при интензитет на полето T1 е подходящо за контрастно усиливане. За изследвания с мозъчна перфузия се препоръчват T2-секвенциите. При възрастни пациенти се препоръчват следните ЕД: (1) Краниално и спинално магнитно резонансно изследване – 0,1 ml/kg разтвор на гадобутрол с концентрация 1 mmol/l. Ако резултатът от изследването е негативен, но са налице убедителни клинични доказателства за персистиране на лезията, може до 30 min след първата доза да се въведе допълнително втора доза от 0,1 и дори 0,3 ml/kg т.м. За изключването на метастази или рекурентни тумори първоначалното инжектиране на гадобутрол в доза 0,3 ml/kg дава по-добри резултати. (2) За изследвания с мозъчната перфузия се препоръчва използването на инжектор. Гадобутрол се прилага в доза 0,3 ml/kg при скорост на въвеждане от 3 до 5 ml/s. (3) CE-MRA. Изобразяване на едно поле на изследване – 7,5 ml за пациенти с т.м. под 75 kg и 10 ml при по-голяма т.м. (респ. 0,1 до 0,15 mmol/kg). (4) CE-MRA. Изобразяване на повече от едно поле на изследване – 15 ml за пациенти с т.м. под 75 kg и 20 ml при по-голяма т.м. (респ. 0,2 до 0,3 mmol/kg). Засега няма клиничен опит с пациенти под 18 г.

Нежелани реакции: Вазодилатация, хипотензия, алергични прояви (рядко – анафилактичен шок), главоболие, световъртеж. Параваскуларното инжектиране на продукта може да причини неколкominутна болка в тъканите.

Противопоказания: Повишена чувствителност към Gadovist.

GADODIAMIDE – INN (ATC код: V08CA03)

● **Omniscan®** (GE Healthcare AS) – разтвор с концентрация 0,5 mmol/ml във флакони по 5, 10, 15 и 20 ml (оп. по 10 бр.).

▼ След струйно венозно въвеждане гадодиамидът се разпределя бързо в екстрацелуларната течност. Не се метаболизира и не се свързва с плазмените протеини. Има $t_{1/2}$ 70 min. Около 85% от въведената доза се екскретира с урината още в първите 4 h. ▲ Гадодиамид е нейонно *парамагнитно* контрастно средство. Той усилива контраста и улеснява визуализацията на патологични структури и образувания в ЦНС.

Показания: MRI на главния и гръбначния мозък.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Въвежда се струйно *венозно еднократно*, разреден с 5 ml физиологичен разтвор. Дозата за деца над 6 мес. и възрастни с т. м. до 100 kg е 0,1 mmol/kg, еквивалентно на 0,2 ml/kg. При болни с т. м. над 100 kg се препоръчва доза от 20 ml гадодиамид. Оптимално усиливане на контрастното изображение се наблюдава още в първите минути след инжектиране на препарата и се задържа в продължение на около 45 min.

Нежелани реакции: Главоболие, повдигане, световъртеж, промени във вкуса и обонянието, много рядко ~~III~~ сънливост и гърчове (непосредствено след инжектирането), уртикария, сърбеж, болка в областта на инжектирането, повръщане.

Противопоказания: Повишена чувствителност към препарата, КК <30 ml/min.

GADOPENTETIC ACID – INN (ATC код: V08CA01)

● **Magnegita®** (Agfa Healthcare Imaging Agents GmbH) – разтвор с концентрация 500 micromol/ml във флакони по 100 ml (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Magnetolux®** (Sanochemia Pharmazeutika AG) – разтвор с концентрация 500 micromol/ml в стъклени флакони по 5, 10, 15, 20 и 30 ml и бутилка от 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Magnevist®** (Bayer Pharma AG) – разтвор с концентрация 469 mg/ml във флакони по 10 и 20 ml (оп. по 1 бр.).

Показания: За усиливане контраста на изображението при провеждане на MRI на главата и гръбначномозъчния канал.

Приложение: На възрастни и деца над 2 г. препаратът се назначава венозно в доза 0,2 ml/kg. Ако по време на изследването възникне подозрение за наличие на друго патологично огнище, препаратът може да се въведе повторно след около 30 min в същата ЕД. Гадопентетовата киселина осигурява оптимално изображение в продължение на 45 min след инжектиране.

Нежелани реакции: Затопляне и болка в областта на инжектиране, повдигане, повръщане, кожни обриви, анафилактичен шок, незначително повишаване на плазмените нива на билирубина, промени във вкусовите усещания (при много бързо инжектиране). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, бременност, УБФ.

GADOTERIC ACID – INN (ATC код: V08CA02)

●**Dotagraf®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен разтвор с концентрация 0,5 mmol/ml във флакони с вместимост съответно 60 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ●**Dotarem®** (Guerbet) – инжекционен разтвор с концентрация 0,5 mmol/ml в предварително напълнени спринцовки или във флакони с вместимост съответно 10, 15 и 20 ml (оп. по 1 бр.). Показан за контрастно усилване при образна диагностика с магнитен резонанс с цел по-добра визуализация на увреждания в мозъка, гръбначния стълб и заобикалящите го тъкани, черния дроб, бъбреците, панкреаса, таза, белите дробове, сърцето, гърдите, опорно-двигателния апарат, лезии или стеноза на некоронарните артерии (магнитно резонансна ангиография).

GADOXETIC ACID – INN (ATC код: V08CA10)

●**Primovist®** (Bayer Pharma AG) – инжекционен разтвор с концентрация 0,25 mmol/ml (съдържащ 181,43 mg субстанция) в предварително напълнени стъклени спринцовки по 5 ml, 7,5 ml и 10 ml (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ▲ Primovist е парамагнитна контрастна материя за провеждане на МРТ. Повишеният контрастен ефект се медира от стабилен гадолиниев комплекс (Gd-EOB-DTPA). Лезиите с липсваща или минимална хепатоцитна активност (кисти, метастази, повечето хепатоцелуларни карциноми) не акумулират Primovist. При високо диференциалните хепатоцелуларни карциноми обаче е необходима допълнителна клинична информация за определяне на вярната диагноза.

Показания: За откриване на огнищни чернодробни лезии при T1-образи на MRI.

Приложение: Продуктът е готов за въвеждане разтвор, който се прилага без разреждане *bolus i.v.* (за окло 2 s). След неговото инжектиране венозната канюла се промива със стерил физиологичен разтвор. Препоръчаната доза Primovist за възрастни е 0,1 ml/kg т.м. Трябва да се съблюдават стандартните мерки при провеждане на МРТ, като изключване на сърдечни пейсмейкери и феромагнитни импланти. Пациентът не трябва да се храни поне 2 h преди изследването, за да се намали аспирационният риск, защото гаденето и повръщането са възможни НЛР в този случай. Когато е възможно Primovist трябва да се инжектира в легнало положение. След инжектиране пациентът следва да бъде наблюдаван поне 30 min за алергични и други НЛР. По-голямо внимание се изисква при болни с тежко УБФ поради намалената им способност да елиминират продукта. Повишено внимание е нужно и при пациенти със ССЗ: (вкл. такива с фамилна анамнеза за синдрома на удължен QT интервал или със сърдечна аритмия) поради осъденият опит с тях. Алергичните НЛР, предизвикани от Primovist, са по-чести при болни с бронхиална астма или при болни, използващи бета-блокери. Поради липса на проучвания за *in vitro* несъвместимост Primovist не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други лекарства или разтворители. Препоръчва се прекратяване на кърменето в следващите 24 h след апликация на продукта.

Взаимодействия: Предполага се, че анионните лекарства, които се екскретират главно в жлъчката (напр. рифампицин), могат да конкурират контрастното изследване на черния дроб и жлъчната екскреция на Primovist. Повишените серумни нива на билирубин или феритин могат да намалят контрастния ефект на Primovist в черния дроб. Определянето на серумното желязо с комплексометрични методи може да доведе до получаване на фалшиви резултати в първите 24 h след инжектиране на Primovist.

Системни НЛР: Главоболие, световъртеж, парестезии, атаксия, тремор; AV блок, палпитации, преходно удължаване на QT интервала (в отделни случаи), вазодилатация или хипертензия; диспнея; гадене, повръщане, ксеростомия; повишено потене, обрив, сърбеж; ригор (тръпки), болки в гърба, астения; повишаване на серумните концентрации на желязото, билирубина, чернодробните трансферази, амилазата, лактатдехидрогеназата, глюкозата; понижаване на серумните нива на протеините, калия, натрия и Hb; левкоцитурия. **Локални НЛР:** Болка и оток в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Primovist или някое от помощните вещества (калокетова киселина, трометамол, хлороводородна киселина, натриев хидроксид); некоригирана хипокалиемия; комедикация с амиодарон или соталол.

V09 ДИАГНОСТИЧНИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

V09A Централна нервна система

V09AX Други диагностични радиофармацевтици

FLORBETABEN (18F) – INN (ATC код: V09AX06)

●**Neuraseq®** (Piramal Imaging GmbH) – инжекционен разтвор 300 MBq/ml във флакони по 1 и 10 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. Диагностичен радиофармацевтичен продукт при болест на Алцхаймер и други когнитивни нарушения. Използва се за изобразяване с позитронно-емисионна томография на плътността на бета-амилоидните плаки в мозъка на възрастни.*

FLORBETAPIR (18F) (ATC код: V09AX05)

●**Amyvid®** (Eli Lilly & Co) – инжекционен разтвор от 500 до 1900 MBq/ml във флакони по 10, 30 и 50 ml (оп. по 1 бр.). Радиоактивен диагностичен продукт с $t_{1/2}$ 110 min. Свързва се с бета-амилоида. Показан за изобразяване с позитронно-

емисионна томография на плътността на бета-амилоидните плаки в мозъка на възрастни при диагностиката на болестта на Алцхаймер и други когнитивни нарушения.

V09D Черен дроб и ретикулоендотелна система

V09DB Технеций (^{99m}Tc)

NANOCOLL® (ATC код: V09DB01) (GE Healthcare S.r.l.) – прах за инжекционен разтвор, респ. кит за приготвяне на ^{99m}Tc албумин наноколоид в стъклени флакони с вместимост 10 ml (оп. 5 бр.). Показан за диагностични цели – костно-мозъчно сканиране (i.v.) и лимфно сканиране (s.c.).

V09E Дихателна система

V09EB Технеций (^{99m}Tc)

MACROTEC® (ATC код: V09EB01) (GE Healthcare S.r.l.) – 2 mg кит за приготвяне на инжекционна суспензия на ^{99m}Tc макрогегати на човешки албумин в стъклен флакон (оп. 5 бр.). След маркиране с разтвор на натриев пертехнетат (^{99m}Tc) продуктът се използва от профилирани специалисти за диагностични цели (белодробна перфузионна сцинтиграфия и веносцинтиграфия).

V09C Отделителна система

V09CC Технециеви (^{99m}Tc) съединения

TECHNETIUM (^{99m}Tc) PYROPHOSPHATE (ATC код: V09CA03)

• **ielmag 3®** (Imaging Equipment Ltd) – кит за приготвяне на радиофармацевтичен диагностичен продукт, състоящ се от два стъклени флакона: (1) и (2). Флакон (1) съдържа 0.2 mg mertiatide, а флакон (2) съдържа 2.5 ml буферен разтвор на фосфат. Китът съдържа всички нерадиоактивни компоненти, нужни за получаване на разтвор на *технеций-(^{99m}Tc)* мертиатид за инжектиране. След радиомакиране с разтвор на пертехнетат (^{99m}Tc) се използва разтвор на *технеций-(^{99m}Tc)* мертиатид за изследване на функцията, морфологията и перфузията на бъбреците и характеризиране на уринния отлив. Дозировката при възрастни и ПНВ варира от 40 до 200 MBq.

V09F Щитовидна жлеза

V09FX Натриев йодид (¹³¹I)

MONIYOT-131® (ATC кодове: V09FX03 и V10XA01) (Monrol Europe S.R.L.) – перорален разтвор за терапевтична употреба, съдържащи, ¹³¹I като натриев йодид с активност към референтната дата 14.8–3700 MBq.

MONIYOT-131 Capsule D® (ATC код: V09FX03) (Monrol Europe S.R.L.) – капсули, съдържащи, ¹³¹I като натриев йодид с активност към референтната дата 0.37–36 MBq (оп. по 2, 3, 4, 5 и 6 бр. с подходящ брой апликатори). Продуктът е годен 30 дни след датата на производство и е предназначен за диагностични цели (установяване на максималното тиреоидно включване и действителния полуживот на йод в щитовидната жлеза, определяне натрупването в тиреоидния остатък на мястото на щитовидната жлеза преди терапия на тиреоиден карцином с радиоактивен йод, тиреоидно сканиране на доброкачествени новообразования).

MONIYOT-131 Capsule T® (ATC код: V09FX03) (Monrol Europe S.R.L.) – твърди капсули за терапевтична употреба, съдържащи, ¹³¹I като натриев йодид с активност към референтната дата 14.8–3700 MBq.

POLTECHNET® 8.0–175 GBq radionuclide generator (ATC код: V09FX01) (Nardowe Centrum Badan Jadrowych) – разтвор на натриев пертехнетат. Инжекцията натриев пертехнетат (^{99m}Tc) се произвежда посредством (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) генератор. Продуктът е показан за сцинтиграфия на слюнчени жлези, слъзни канали, щитовидна жлеза.

SODIUM IODIDE [¹³¹I] (ATC код: V09FX03) (GE Healthcare Buchler) – *диагностични капсули* по 3.7, 2.03, 1.11 и 592 MBq; *диагностични капсули* 333 KBq (оп. о 5 и 10 бр.). Използва се за изследване кинетиката йод, за пресмятане на активността, нужна за радиотерапия, при тиреоиден карцином; диагностични капсули 333 KBq (оп. о 5 и 10 бр.). LRC L4.

TECHNETIUM (^{99m}Tc) PERTECHNETATE (ATC код: V09FX01)

• **Montek®** (Monrol Europe S.R.L.) – радионуклиден генератор в стъклени флакони по 20 ml с инжекционен разтвор на 0.9% натриев хлорид по 5 и 10 ml в стъклени флакони с вместимост 20 ml (оп. по 5 и 10 бр.). Матерният нуклид е натриев (⁹⁹Mo) молибдат 10 до 40 GBq/генератор. Дъщерният нуклид е натриев (^{99m}Tc) пертехнетат – 8.3 до 33.9 GBq.

Продуктът е показан за *сцинтиграфия на щитовидната жлеза, слюнчените жлези, стомашната мукоза* (при диагностика на дивертикул на Мекел) и мозъчно сцинтиграфиране (за идентифициране на нарушения в ХЕБ).

V09G CC система

V09GA Технеций (^{99m}Tc)

TECHNESCAN SESTAMIB® (ATC код: V09GA01) (Mallinckrodt Medical B.V.) – кит за радиофармацевтичен препарат във флакон, съдържащ 1 mg [Тетракис(2-метокси-2-метилпропил-1 изоцианид)мед (I)]тетрафлуороборат. След ратваряне с инжекционен разтвор на натриев пертехнетат [^{99m}Tc] пертехнетат, полученият разтвор на Технеций [^{99m}Tc]. Сестамиби е показан за перфузионна сцинтиграфия на миокарда, откриване и локализация на ИБС, оценка на глобалната камерна функция и LVEF на изтласкване, сцинтимамография за откриване на РМЖ, локализация на хиперактивна паратиреоидна тъкан.

TETROFOSMIN – INN (ATC код: V09GA02)

● **Myoview®** (GE Healthcare Ltd) – прах 0,23 mg (във флакони) за приготвяне на инжекционен разтвор, който се разтваря с 4 до 8 ml натриев пертехнетат (^{99m}Tc/Ph Eur) при радиоактивна концентрация, непревишаваща 1,1 GBq/ml. Myoview е *миокарден перфузионен агент*. Използва се за допълнение при диагноза и локализация на миокардна исхемия и/или инфаркт. Препоръчва се също като допълнение при начална оценка за охарактеризиране на малигнен лезии на гърдата, ако други методи (палпация, мамография, цитологично изследване) са недостатъчни. **LRC L4.**

V09GX Други диагностични радифармацевтици за CCC

CHROMIUM [⁵¹Cr] CHROMATE LABELED CELLS (ATC код V09GX03)

● **Sodium chromate [⁵¹Cr]** (GE Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 10 ml във флакони, съдържащи радиоактивен хром в концентрация MBq/ml (към референтна дата 3.1–31 mcg/ml). Радиоактивният хром има период на полуразпад 28 дни. Той се разпада с електронно залавяне, излъчвайки гама радиация с енергия от 0,32MeV. Продуктът се използва *in vitro/ex vivo* за определяне обема на еритроцитите при *диагностика* на полицитемия и анемии, свързани със спленомегалия и вторична „псевдоанемия“ от увеличен плазен обем. **LRC L3.**

V09H Възпаление и инфекции

V09HA Технециев (^{99m}Tc) съединения

BESILESOMAB – INN (ATC код: V09HA03)

● **Scintimun®** (CIS bio International) – радиофармацевтичен кит под форма на прах 1,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор за еднократно i.v. приложение, в стъклени флакони (оп. по 1 и 2 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Представява MAB, съдържащ натриев пертехнетат [^{99m}Tc]. Показан за сцинтиграфия (в съчетание с други образни диагностични методи) за определяне локализацията на възпалителен инфекциозен процес при възрастни пациенти, суспектни за остеомиелит. Не трябва да се използва с диагностична цел на инфектирано диабетично стъпало.

TECHNECIUM [^{99m}Tc] EXAMETAZIME LABELLED CELLS (ATC код: V09HA02)

● **Ceretec®** (GE Healthcare Ltd.) – радиофармацевтичен кит под форма на прах 0,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор на технеций [^{99m}Tc] екзаметазим във флакони (оп. 1 бр.). Показан е за мозъчна сцинтиграфия и диагноза на аномалии в регионалния мозъчен кръвоток след мозъчен инсулт, при епилепсия, болестта на Алцхаймер, временен исхемичен спазъм, мигрена, мозъчни тумори. Има **LRC L4.**

V09I Туморна диагностика

V09IX Други диагностични радиофармацевтици

FLUDEOXYGLUCOSE (18F) – INN (ATC код: V09IX04)

● **Fudeoxyglucose (18F) Biont®** (Biont, a.s.) – инжекционен разтвор от 0.2 до 10 ml в стъклени флакони с вместимост 13.5 ml (оп. 1 бр., запечатани в алуминиева капсула). В 1 ml се съдържа от 200 до 1300 MBq ± 10% флудеоокси глюкоза (¹⁸F) към датата и времето на калибриране. Продуктът е предназначен *само за диагностична употреба при томография с позитронни емисии* в онкологията, кариологията и неврологията. ● **Fludeoxyglucose (18F) Monrol®** (S.C. Monrol Europe S.R.L.) – инжекционен разтвор 200 – 2200 MBq/ml във флакони. Един милилитър съдържа от 200 до 2200 флудеоокси глюкоза (¹⁸F) към датата и времето на калибриране (to + 4 h). Радиоактивността на продукта в 1 флакон варира от 40 до 2200 MBq. Флуор (¹⁸F) се разгражда до стабилен кислород (¹⁸O) с време на полуразпад 110 min чрез позитронна емисия с максимална енергия 634 keV, последвана от фотонна аниhilационна радиация от 511 keV. Fludeoxyglucose (¹⁸F) Monrol е показан за употреба при томография с позитронни емисии.

FLUOROMETHYLCHOLINE (¹⁸F) – INN (ATC код: V09IX07)

●**IASOchol[®]** (IASON GmbH) – инжекционен разтвор, съдържащ 1 GBq флуорхолин (¹⁸F)/ml в многодозови стъклени флакони по 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.). Радиоактивният нуклид ¹⁸F има полуживот 109.8 min и излъчва позитронно лъчение с максимална енергия от 0.633 MeV, последвано от фотонно анигиращо лъчение от 0.511 MeV. Продуктът е показан за употреба при ПЕТ (например за установяване на костни метастази при простатен карцином, хепатоцелуларен карцином).

SODIUM FLUORIDE (¹⁸F) – INN (ATC код: V09IX06)

●**IASOfu[®]** (IASON GmbH) – инжекционен разтвор, съдържащ 2 GBq (¹⁸F)/ml в многодозови стъклени флакони по 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ¹⁸F има полуживот 109.8 min и излъчва позитронно лъчение с максимална енергия от 0.633 MeV, последвано от фотонно анигиращо лъчение от 0.511 MeV. Продуктът е показан за употреба при ПЕТ (например за установяване и локализиране на костни метастази при доказан малигном).

V10 ТЕРАПЕВТИЧНИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ**V10X Други терапевтични радиофармацевтици****LUTETIUM (¹⁷⁷Lu) CHLORIDE – INN (ATC код: V10X000)**

●**EndolucinBeta[®]** (ITG Isotope Technologies Garching GmbH) – радифармацевтичен прекурсор под форма на разтвор 80 GBq/2 ml във флакони (оп. 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* EndolucinBeta е радионуклид. Той не е предназначен за директно приложение на пациенти. Използва се само за радиоизотопно белязване на молекули-носители, специално разработени и разрешени за маркиране с ¹⁷⁷Lu.

V10XA Съединения, съдържащи ¹³¹I

MONIYOT-131[®] (ATC код: V10XA01) (Monrol Europe S.R.L.) – перорален разтвор, съдържащ ¹³¹I като натриев йодид с активност към референтната дата 14.8–3700 MBq (оп. флакони от боросиликатно стъкло, съдържащи 5 или 10 ml разтвор). *Продуктът е годен 30 дни след датата на производство!* Показан е за лечение на болест на Грейвс, токсична полинодуларна струма или автономни възли; лечение на папиларен или фоликуларен щитовиден карцином, вкл. метастатичен.

MONIYOT-131 Capsule T[®] (ATC код: V10XA01) (Monrol Europe S.R.L.) – капсули, съдържащи ¹³¹I като натриев йодид с активност към референтната дата 37–7400 MBq (оп. 1 бр. в оловна обвивка с апликатор). *Продуктът е годен 30 дни след датата на производство!* Показан е за лечение на болест на Грейвс, токсична полинодуларна струма или автономни възли; лечение на папиларен или фоликуларен щитовиден карцином, вкл. метастатичен.

THERACAP-131 (ATC код: V10XA01) (GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG) – твърди жълти капсули, съдържащи максимум до 20 mcg радиоактивен натриев йодид [¹³¹I] в следния дозов интервал: 37 до 740 MBq в стъпки от 37 MBq; 50 до 1000 MBq в стъпки от 50 MBq; 0,925 до 5,55 MBq в стъпки от 180 MBq и 1000 до 5500 MBq в стъпки от 222 GBq (оп. по 1 бр.).

Показания: Болест на Graves, токсична нодуларна струма или автономни възли, папиларен и фоликуларен тиреоиден карцином, вкл. при метастазиране. То често се комбинира с хирургично лечение и антитиреоидна медикация. Терапевтичният ефект се постига след няколко месеца.

Приложение: При хипертиреозидизъм обикновено се прилагат 200 до 800 MBq, но е възможно да се наложи и повторно лечение. По възможност пациентът трябва да достигне до еутиреоза чрез лекарства, преди да започне радиоактивната терапия. За отстраняване на остатъци от тиреоидна тъкан, използваните активности варират от 1850 до 3700 MBq и зависят от размера на останалата част от жлезата и поглъщането на радиоактивния йод. При последваща терапия на метастазите се прилагат от 3700 до 11 100 MBq. Активността, която се прилага при деца (респ. педиатричната доза), представлява част от дозата за възрастни (ДВ), изчислена спрямо т.м. или т.п. по следните уравнения:

$\text{Педиатрична доза (MBq)} = \frac{\text{ДВ (MBq)} \times \text{т.м. на детето (kg)}}{70 \text{ kg}}$
$\text{Педиатрична доза (MBq)} = \frac{\text{ДВ (MBq)} \times \text{т.п. на детето (m}^2\text{)}}{1,73}$

ХОМЕОПАТИЧНИ ПРОДУКТИ

Хомеопатията е лечебен метод, твърде различен от конвенционалната медицина по отношение разбирането на заболяванията и използването на терапевтичните средства. Той разглежда заболяванията и лекарствата от друга гледна точка, която се основава на **принципите на подобие, малката („безкрайно малката“) доза, динамизацията на препаратите и индивидуалния подход към пациента**. *Хомеопатичните продукти (ХПП) имат природен произход – растителен, животински или минерален. Те се произвеждат в специализирани лаборатории при спазване на изискванията за добра производствена практика. Техните наименования са на латински език.*

ХПП от **растителен произход** се приготвят от части или от цели свежи (по-рядко изсушени) растения чрез *накисване (мацерация) в етанол*. Полученият извлек се означава като *тинктура майка (ТМ или МТ)* и е изходна форма на разреждане. ХПП от **животински произход** се получават от цели живи насекоми (напр. *Apis mellifica* – цяла пчела), части от животни и някои отрови (напр. *Lachesis mutus* – отрова от вид тропическа змия) чрез мацерация или разтваряне. При използване на минерали за основа на разрежданията служи целият продукт. В хомеопатията се прилагат Ханеманови и Корсакови разреждания.

Стотичните разреждания по Ханеман (основателя на хомеопатията) се означават с СН (центицимално разреждане по Ханеман), а десетичните – с DH. **Корсаковите разреждания**, предложени от руския хомеопат С. Корсаков, се означават с буквата К. *Многократните разклащания (разтърсвания) на разтвора при приготвяне на ХПП повишава неговата ефективност и се означават като „динамизация“.*

На този етап **механизмът на действие на ХПП** се свежда до три основни хипотези.

(1) **„Памет на разтворителя“** (структурни промени в молекулата на водата). Френският имунолог д-р Жак Бенвенист (1988) в статия в списание *Nature* изказва хипотезата за наличие на *„памет на водата“*. Според него при контакта си с дадено вещество водата променя своята структура и я запазва дори при многократни разреждания. В разтвора остава *„паметта“* за даденото вещество и тази макар и силно разреждана, но вече *ново-структурирана вода*, може да предава информацията, с която е заредена.

(2) **Теория на полето** (електромагнитни влияния – енергийно-информационен модел). Според руския учен Станислав Зенин, защитил докторска дисертация на тази тема, *„структурирането“ на водата е свързано с появата на кластери (водни информационни кванти)*, които представляват отделни достатъчно стабилни и в същото време динамични образувания от водни молекули. Именно със *специфичната подредба на кластерите се осъществява записът в паметта на водата*. Структурирането на водата се извършва както под въздействие на различни разтворени в нея химически вещества, така и при електромагнитни влияния, човешко присъствие (думи, мисли, чувства) и др. Известно е например, че за *намаляване образуването на котлен камък* в тръбопроводите и парните котли на топлоцентралите успешно се използва *вода, подложена на магнитна обработка*.

(3) **Механизъм, близък до имунния**. Предполага се, че с ХПП *най-общо се стимулира имунната система на организма*. Отговорът на организма е строго индивидуален и зависи от различните болестни симптоми. Затова *не могат да се дефинират специфични дозозависими фармакологични ефекти*.

Посочените фармакодинамични хипотези и самият хомеопатичен метод са все още силно оспорвани, но нека си припомним мисълта на откривателя на вируса на СПИН и нобелов лауреат **проф. Люк Монтание**: *„Грешка на науката е да твърди, че непонятното не съществува“*.

Главните показания за хомеопатична терапия са: а) *някои остри инфекции* (грип и грипоподобни състояния, детски шарки, хепатит, херпес симплекс, херпес зостер, остър ринофарингит, КГДП). б) *болести на терена* (ринофарингит, бронхит, отит, цистити, алергични прояви, хронични дерматози, хронични заболявания на ОДА); в) *стресови заболявания* (невровегетативни нарушения, страхова невроза, реактивни депресивни състояния); г) *пред- и следоперативно лечение, подготовка и последици от раждане, травми, спортни травми*.

Извън възможностите на хомеопатията остават редица спешни и/или тежки заболявания: неоплазми, левкемия, менингит, сепсис, перитонит, СПИН, туберкулоза, генетични заболявания, ИБС, ИМИ, ОМИ, ЗБ и др. В тези случаи обаче хомеопатията може да изпълнява адювантна роля, целяща намаляване на НЛР на провежданото традиционно лечение и облекчаване на някои симптоми предимно от функционален характер. Когато са предписани едновременно ХПП и алопатични лекарства, *ХПП се прилагат преди традиционните лекарства*.

Изборът и предписването на хомеопатични лекарства се основава на принципа на подобие. Лекарят провежда детайлно хомеопатичното интервю и преглед на пациента, като насочено търси данни за етиологията, вида и протичането на заболяването (остро или хронично), локалните, общите и психичните симптоми с техните модалности и др. След набиране на необходимите данни лекарят-хомеопат избира и предписва от познатите ХПП този от тях, чиято патогенеза се доближава най-близо до сбора от патологични симптоми на конкретния пациент.

Изборът на разреждане се определя от степента и нивото на подобие между патогенезата на ХПП и симптомокомплекса на пациента: *колкото е по-голямо подобие, толкова е по-високо разреждането*. При подобие на ниво локални симптоми, се използват ХПП в ниски разреждания (5 СН, или дори DH); при подобие на ниво общи симптоми се използват средни разреждания (9 СН); при подобие на ниво психически и анатомо-патологични симптоми се прилагат високи разреждания (15 и 30 СН). *Много от хомеопатичните специалитети на някои фармацевтични фирми*

са в ниски ДН разреждания, което ги доближава до галеновите фитопрепарати и се явява своеобразен мост между фито- и хомеопатията (За подробности вж. Несторов¹, 2005; Пейчев и Бояджиян², 2009; Радев^{3,4}, 2010).

ACONITUM-HOMACCORD® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр. с капкомер). Прилага се при грип и КГДП.

ACONITUM NAPELLUS® (Laboratoires Boiron) (5 CH, 9 CH, 15 CH, 30 CH) е растението *сама китка (посечена трева)* – *Aconitum napellus* L. от сем. Лютикови. Прилага се при рязко повишаване на т.т. при простуда (тръпки, силно желание за големи количества студена вода, суха и пареща кожа); невралгии (на п. trigeminus. N. ischiadicus; студови невралгии); сърдечно-съдов синдром с тревога и напрегнатост (стенокардия, АХ, главоболие). Влиза в състава на много хомеопатични специалитети.

AFLUBIN® (Richard Bittner AG) – перорални капки в стъклени флакони по 20 и 50 ml с апликатор-капкомер (оп. по 1 бр.); лингвети в блистери (оп. по 12, 24 и 48 бр.). Прилага се за профилактика и симптоматична терапия на грип, парагрип и простуда със съпътстваща артралгия и миалгия.

AFLU TEISS® (Dr Teiss naturwaren GmbH) – перорални капки в бутилки от 20, 30, 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). При КГДП.

ALVIA® (Dagomed Pharma SP.ZO.O.) – сироп 150 ml в полitereфталенова етиленова бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка от 10 ml). Прилага се при за облекчаване на констипационни симптоми.

ANGIN-HEEL S® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. по 50 и 250 бр.). Прилага се при ангина.

ARNICA-HEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки във флакони по 30 и 100 ml (оп. по 1 бр.). Прилага се при локализирани или генерализирани остри и хронични възпалителни процеси.

ARNIGEL® (Boiron) – гел 7% 45 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). Използван при възрастни и деца над 1 г. като допълващо локално лечение при леки травми (контузии, мускулна умора), ако целостта на кожата е запазена.

ASTERA HOMEOPATHICA Sensitive® (Арома АД) – зъбна паста 75 ml (без флуор и парабени) за чувствителни зъби и венци (оп. 1 бр.). Препоръчва се на лица, ориентирани към здравословен начин на живот и такива, които провеждат хомеопатична терапия.

BELLADONNA-HOMACCORD® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр.). Препоръчва се при локализирани възпаления (лакунарна ангина, карбункул, фурункул).

BERBERIS HOMACCORD® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки 30 ml (оп. 1 бр.). При възпаление и дразнене на уринарния тракт.

BRONCHALIS-HEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. по 50 и 250 бр.). Препоръчва се при бронхити, вкл. у пушачи.

BRYACONEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки 300 mg (оп. 50 бр.). Препоръчва се при невралгии от различен произход, вкл. съпътстващи грипните инфекции.

CEFAMADAR® (Cefak KG; Либра АД) – таблетки 250 mg (оп. по 5, 10 и 25 бр.). Препоръчва се при наднормена т.м., в случаите когато е сигурно, че това не се дължи на заболяване.

CINNABSIN® (Deutsche Homeopathie – Union) – таблетки (оп. 100 бр.). В 1 таблетка се съдържат: Cinnabaris – DH3 25 mg, Hydrastis canadensis – DH3 25 mg, Kalium bichromicum – DH3 25 mg и Echinacea angustifolia – DH1 25 mg. Прилага се при остър катарален (серозен) синусит и риносинусит, а също за профилактика на хроничен синусит.

COCCULINE® (Laboratoires Boiron) – таблетки 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). Прилага се за профилактика и лечение на кинетози (повдигане, повръщане, вертиго).

CORYZALIA® (Laboratoires Boiron) – филм-таблетки 300 mg (оп. по 20 и 40 бр.). Препоръчва се като деконгестант за облекчаване на симптомите на остър ринит.

¹ Несторов, И. *Клинична хомеопатична материя медика*. Издателство „Изток–Запад“, София, 2005.

² Пейчев, Л., Х. Бояджиян. *Хомеопатичен справочник: От симптома към медикамента* – от медикамента към симптома. Второ допълнено издание. Издателство „Изток–Запад“, София, 2009.

³ Радев, Р. *Хомеопатични лекарства*. В кн: Принципи на медицинската фармакология. Под редакцията на Ив. Ламбев. Издателство „Медицина и физкултура“, София, 2010, 258–269.

⁴ Радев, Р. *Хомеопатията – допълнителен метод в комплексната фармакотерпия*. В кн.: Фармакотерапевтичен справочник – седмо основно преработено и допълнено издание. Под редакцията на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „Арсо“, София, 2010, 866–881.

CRALONIN® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки 30 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Прилага се при психоневрогенни смущения на сърдечната дейност – тахикардия, екстрасистолия и др.

DENTOKIND® (DHU-Arzneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки 100 mg (оп. 150 бр.). Препоръчва се при оплаквания, свързани с поникване на зъбите у бебета и малки деца; болки в ушите; хиперлирекия; СЧ разстройство.

DOLICOCCIL 1000® (Laboratoires Dolisos) – доза-пилули 1 g по 5 бр. (200 пилули на грам). Облекчава грипозни състояния – фебрилитет, втрисане, мигалгии, отпадналост.

DORMIKIND® (DHU – Arzneimittel GmbH & Co.KG; Либра АД) – таблетки (оп. 150 бр.). Повлиява *безсъние и безпокойство при кърмачета и деца до 6 г.*

DR. THEISS GRIPPETROPFEN® (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – перорални капки по 20, 30, 50 и 100 ml в стъклени бутилки с капкомерно устройство (оп. по 1 бр.). Повлиява симптоматично *грипни инфекции*, фебрилни респираторни заболявания с хрема, кашлица.

DR. THEISS NOVA FIGURA® (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – перорални капки 50 ml в стъклени бутилки с капкомерно устройство (оп. 1 бр.). Препоръчва се при *алиментарно затлъстяване*.

DROPERTEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. по 50 и 250 бр.). Препоръчва се при бронхити от различен произход, особено като допълнителна терапия при застоян бронхит и коклюш.

DROSERA-HOMACCORD® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки във флакони по 30 и 100 ml (оп. по 1 бр.). Препоръчва се при коклюш, бронхит, астаматичен бронхит.

DUCLAMARA-Homaccord® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки 30 ml в кафява стъклена бутилка (оп. 1 бр.). Препоръчва се при заболявания или състояния, които се обострят от студ и влага; хипертрофия на тонзилите.

ENTEROKIND® (DHU – Arzneimittel GmbH & Co. KG) – перорални капки 20 ml в бутилка от кафяво стъкло, с пластмасова капачка и капкомер (оп. 1 бр.). Повлиява *колики и метеоризъм при кърмачета и малки деца до 6 г.*

ENGYSTOL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. по 50 и 250 бр.). Активира имунните механизми, особено при грип и вирусни заболявания (вкл. вирусни хепатити и пневмонии, афтозни стоматити, състояния след лъчетерапия).

EUPHORBIIUM COMPOSITUM® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – назален дозировъчен спрей 20 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Препоръчва се при ринит от вирусен, бактериален или алергичен произход; ринит при променена структура на назалната лигавица; симптоматично лечение на озена; синусит.

EUPHORBIIUM COMPOSITUM S® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки 30 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Препоръчва се при остър и хроничен синусит, катарално възпаление на евстасиевата тръба, серозен отит.

GASTROCYNESINE® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Повлиява цефалгия, епигастралгия, хиперацидитет, парене.

GALSTENA® (Richard Bittner AG) – перорални капки по 20 и 50 ml в кафяви стъклени бутилки (оп. по 1 бр.); таблетки (по 12, 24, 36 и 48 бр.). Повлиява симптоматично чернодробни и жлъчни заболявания, а също и хроничен панкреатит.

GASTROKIND® (Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Препоръчва се за симптоматично облекчение на СЧ оплаквания (гастралгия, тежест, пирозис, гастро-езофагеален ефлукс).

GENTOS® (Richard Bittner AG) – перорални капки по 20 и 50 ml в кафяви стъклени флакони (оп. по 1 бр. с откапващо устройство). Повлиява симптоматично заболявания на простатата и пикочния мехур и микционни смущения.

GRIPP-HEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. по 50, 250 и 750 бр.). Препоръчва се при грип и други респираторни инфекции, придружени с фебрилитет.

GUNA-ANTI IL1 (GUN S.p.a.) – перорални капки ml във флакон (оп. 1 бр.).

GUNA-FGF (GUN S.p.a.) – перорални капки ml във флакон (оп. 1 бр.).

GUNA-INTERLEUKIN 4 (GUN S.p.a.) – перорални капки ml във флакон (оп. 1 бр.).

GUNA-INTERLEUKIN 10 (GUN S.p.a.) – перорални капки ml във флакон (оп. 1 бр.).

HEPEEL N® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Повлиява функционални чердробни нарушения.

HOMEOGENE® 9 (Laboratoires Boiron) – филм-таблетки 200 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Облекчава болки в гърлото, ларингит, пресипналост на гласа.

HOMEOPATHIC® (Boiron) – колик 0,4 ml в еднородови алуминиеви сашета (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ХПП. Показан при дразнене и дискомфорт в очите от различен произход (дим, прах, вятър, морска или хлорирана вода, пренапрежение, умора) при възрастни и деца над 1 г. По 1–2 к във всяко око от 2 до 6 пъти на ден.

HOMEOPLASMINE® (Laboratoires Boiron) – дермален и назален унгвент 40 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). Препоръчва се при повърхностни увреждания на кожата, охлузвания, рагади, изгаряния Iа степен, ринит.

HOMEOVOX® (Laboratoires Boiron) – филм-таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Препоръчва се при умора на гласните връзки, афония, пресипналост, ларингит.

HORMEEL SN® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр. с капкомер). Облекчава начални симптоми на менопауза и предменструален синдром.

HUSTEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр. с капкомер). Препоръчва се при суха дразнеща кашлица; кашлица при спастичен бронхит.

IMMUNOKIND® (Deutsche Homeopathie – Union) – таблетки (оп. 150 бр.). Препоръчва се за стимулиране на имунната система и профилактика на повтарящи се инфекции на ГДП при *кърмачета и малки деца*.

INFLUCID® (Deutsche Homeopathie – Union) – таблетки 250 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Препоръчва се при простудни и грипозни заболявания, съпроводени с фебрилитет.

INFLUNASAL (DHU – Arzneimittel GmbH & Co.KG) – назален спрей 1 g/10 g във флакон с обем 20 ml (оп. 1 бр.). ХПП. Показан при хроничен ринит.

JENOVERINE® (Laboratoires Boiron) – гранули 125 g в полипропиленова кутия (оп. 1 бр.). Препоръчва се при състояния на реконвалесценция и смущения в растежа, като възстановяващо и реминерализиращо средство.

KINDINORM® (Deutsche Homeopathie – Union) – хапчета 10 g в кафяво стъклен флакон (оп. 1 бр.). Препоръчва се при *поведенчески нарушения* при деца и възрастни: намалена концентрация на вниманието, раздразнителност, двигателна свръхактивност, затруднено обучение, нарушения в съня, отпадналост.

KLIMAKT-HEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Повлиява симптоматично климактерични оплаквания.

LYMPHOMYOSOT® Solutio (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр.). Препоръчва се при лимфни отоци от различен произход – посеперативни, травматични, статични; лимфаденит; тонзиларна хиперплазия и хроничен тонзилит.

LYMPHOMYOSOT® Tablets (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 60 бр.). Прилага се при лимфни отоци от различен произход – посеперативни, травматични, статични; лимфаденит; тонзиларна хиперплазия и хроничен тонзилит.

MASTODYNON® guttae (Bionorica Arzneimittel GmbH) – перорални капки по 50 и 100 ml във флакони с капкомер (оп. 1 бр.). Препоръчва се при менструални нарушения и/или стерилитет поради недостатъчност на corpus luteum; предменструален синдром със симптоми като мастодиния, психична лабилност, отоци, главоболие (вкл. мигреноподобно), констипация; фиброкистозна мастопатия.

MASTODYNON® tablets (Bionorica Arzneimittel GmbH, Либра АД) – таблетки (оп. по 20, 60, 120 и 240 бр.). Препоръчва се при менструални нарушения и/или стерилитет поради недостатъчност на corpus luteum; предменструален синдром със симптоми като мастодиния, психична лабилност, отоци, главоболие (вкл. мигреноподобно), констипация; фиброкистозна мастопатия.

NASO-HEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки във флакони по 30 и 100 ml (оп. по 1 бр.). Прилага се при остри и хронични ринити, със или без засягане на синусите.

NEUREXAN® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Облекчава нарушения в съня и напрегнатост, свързана с нервно безпокойство.

NEUROCYNESINE® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Повлиява главоболие и невралгии.

OSANIT pillules® ("Севекс Фарма" ООД) – хапчета (7,5 g в 1 полипропиленов флакон с дозатор). Облекчава оплаквания и болка при никнене на зъбите у кърмачета, фебрилитет, диария, раздразнителност, безспокойство, безсъние.

OSCILLOCOCCINUM® (Laboratoires Boiron) – доза-глобули 1 g в полиетиленова туба (оп. по 3 и 6 бр.). Прилага се при профилактика и облекчение на симптоми при грип в начален и клиничен стадий с фебрилитет, втрисане, мигалгия.

OSTEOCYNESINE® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Прилага се при декалцификация на костите, фрактури, сущения в растежа на детето (костни болки, забавено никнене на зъбите).

PARAGRIPPE® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 60 бр.). Препоръчва се при първи симптоми на грип и при изявена клинична симптоматика с цефалгия, отпадналост, фебрилитет и мигалгия.

QUIETUDE® (Laboratoires Boiron) – сироп 200 ml за деца във флакони (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка от 5 ml). Повлиява нервност и леки нарушения в съня при деца над 1 г.

REMENS® (Richard Bittner AG) – перорални капки по 20 и 100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). Препоръчва се при предменструален синдром, дисменорея, вторична аменорея, възпалителни заболявания в областта на таза.

RHINALLERGY® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. 60 бр.). Препоръчва се за симптоматично повлияване на сенна хрема при възрастни и деца над 6 г.

RHINITAL® (DHU – Arzneimittel GmbH & Co.KG) – таблетки (оп. 100 бр.). Прилага се при сезонен или целогодишен алергичен ринит, полиноза; алергичен ринит, съпроводен от алергичен конюнктивит и бронхоспастични пристъпи. Терапевтичен ефект е наблюдаван при 86,6% от пациентите при липса на НЛР в 95% от случаите.

RUDISTROL® (Laboratoires Boiron) – дермален крем 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). Облекчава ревматоидни и мускулни болки.

SEDATIF PC® (Laboratoires Boiron) – таблетки 300 mg (оп. по 20 и 40 бр.). Препоръчва се при състояния на тревога, напрегнатост и повишена емоционална чувствителност; нарушения на съня, особено при претоварени лица, неспокойни деца и възрастни.

SONNA® (Dagomed Pharma SP.ZO.O.) – сироп 150 ml в полitereфталенова етиленова бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка от 10 ml). Повлиява повишена нервност и леки нарушения в съня.

SPASCUPREEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Облекчава спазми на гладките мускули (СЧТ, жлъчните и пикочните пътища, матка) и мускулни крампи.

STODAL® (Laboratoires Boiron) – сироп 200 ml във флакони (оп. 1 бр. с мерителна лъжичка от 5 ml). Повлиява кашлица от различен произход, ларингити, трахеити, бронхити.

TONSILOTREN® (Deutsche Homeopathie – Union) – таблетки (оп. 60 бр.). Препоръчва се при катарална ангина и остър тонзилофарингит, хроничен тонзилит и хиперплазия на тонзилите, а също след тонзилектомия.

TONSIPRET® (Bionorica AG) – таблетки (оп. по 25, 50, 100 и 200 бр.). Повлиява симптоматично фарингит и тонзилит.

TRAUMEEL S® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – инжекционен разтвор 2,2 ml в стъклени ампули (оп. по 5 и 10 бр.). За облекчаване на болка и възпаление при травми и дегенеративни заболявания на меките тъкани и ОДА. При деца над 12 г. и възрастни по 2,2 ml 1 до 3 пъти седмично мускулно, подкожно или периартикуларно.

TRAUMEEL S® drops (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки във флакони 30 ml (оп. 1 бр.); перорален разтвор в стъклени ампули (оп. по 5 и 10 бр.). Препоръчва се при наранявания (спортни, при злополуки и др.) – навяхвания, изкълчвания, повърхностни кръвотечения, ставни изливи, фрактури; пародонтити, гнойни венечни джобове, пародонтоза; тендовагинити, бурсити, хумероскапуларни периартрити; артроза на бедрената, колянната или малките стави.

TRAUMEEL S® tablets (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Препоръчва се при наранявания (спортни, при злополуки и др.) – навяхвания, изкълчвания, повърхностни кръвотечения, ставни изливи, фрактури; пародонтити, гнойни венечни джобове, пародонтоза; тендовагинити, бурсити, хумероскапуларни периартрити; артроза на бедрената, колянната или малките стави.

TRAUMEEL S® unguentum (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – дермален унгвент 50 g (оп. 1 бр.). Препоръчва се при наранявания (спортни, при злополуки и др.) – навяхвания, изкълчвания, повърхностни кръвотечения, ставни изливи,

фрактури; пародонтити, гнойни венечни джобове, пародонтоза; тендовагинити, бурсити, хумероскапуларни периартрити; артроза на бедрената, колянната или малките стави.

VALERIANAHEEL (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки 30 ml в стъклени флакони (оп. 1 бр.). Прилага се при напрегнатост, безспокойство, повишена нервност, смущения в съня.

VERTIGOHEEL® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорални капки в стъклен флакон 30 ml (оп. 1 бр.). Повлиява световъртеж от различен произход, вкл. атеросклеротичен.

VIBURCOL N® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – свещички (оп. 12 бр.). Препоръчва се при състояния на нервност при бебета с нормална или повишена т.т.

VIVOTON S® (DHU – Arzneimittel GmbH & Co.KG) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр. с безцветен полиетиленов капкомер). Повлиява симптоматично конституционална артериална хипотония, оростатична хипотензия и проблеми в системната циркулация след изтощително заболявания, операция или продължително залежаване.

VOMITUSHEEL S® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – перорален воден разтвор 30 ml в кафяв стъклен флакон (оп. 1 бр. с капкомер). Повлиява гадене и повръщане.

VOMITUSHEEL S® (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – свещички 2 g (оп. 12 бр.). Облекчава гадене и повръщане.

ZEEL T® tablets (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – таблетки (оп. 50 бр.). Препоръчва се при гонартроза, полиартроза, спондилартроза, хумероскапуларен периартрит.

ZEEL T® unguentum (Biologische Heilmittel Heel GmbH) – дермален унгвент 50 g (оп. 1 бр.). Препоръчва се при гонартроза, полиартроза, спондилартроза, хумероскапуларен периартрит.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ДОЗИРАНЕ НА ПО-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ ЛЕКАРСТВА ПРИ ДЕЦА

Детето не бива да се пресилва, детето трябва да се учи, играейки... Детето е нещо голямо, нещо велико, което ние по-късно успяваме да развалим. (Акад. Ангел БАЛЕВСКИ)

Лекарство	Дозирание
Acetylsalicylic acid (Aspirin®)	(1) <i>Като аналгетик и антипиретик</i>: Орално (след хранене) или ректално в ЕД от 10 до 15 mg/kg през интервали от 4 до 6 h (сумарната ДД е 60 до 80 mg/kg). (2) <i>Като противовъзпалително средство</i>: Начална ДД 60–90 mg/kg, разделена в 3–4 приема след хранене. МДД е 3,6 g p.o. ПД варира от 80 до 100 mg/kg/24 h. (3) <i>При болест на Kawasaki (остър системен васкулит)</i>: Орално от 80 до 100 mg/kg/24 h, разделени в 4 приема след хранене. След понижаване на т.т. се преминава на ДД от 8 до 10 mg/kg (като тромбоцитен антиагрегант) в 1 прием след хранене при мониториране на серумните нива. (4) Аспирин не се препоръчва при деца < 15 г. поради риск от развитие на синдрома на Рей.
Acitretin	ДД е 0,5–1 mg/kg в един орален прием. МДД е 35 mg.
Adenosine (Adenocor*)	(1) <i>Ex tempore</i> аденозиновият разтвор (6 mg/2 ml) от ампулата се разрежда с физиологичен разтвор до краен обем 10 ml. (2) <i>Новородени с пароксизмална SV тахикардия</i>: Въвеждат се 50 mcg/kg i.v. Ако няма ефект в първите 2 min, същата ЕД се въвежда през интервал от 2 min до прекъсване на аритмията. МЕД е 250 mcg/kg i.v. (3) <i>Кърмачета и по-големи деца със SV тахикардия</i>: 100 mcg/kg i.v. Ако не се получи адекватен клиничен отговор, се инжектират 200 mcg/kg.
Albendazole (Zentel® – p.o.)	(1) <i>Аскаридоза, ентеробиоза, трихиуриаза, анкилостомиаза</i>: 200 mg p.o. еднократно при деца до 2 г. и 400 mg еднократно при деца над 2 г. След 21 дни лечението може да се повтори. (2) <i>Ехинококоза</i>: от 10 до 15 mg/kg/24 h в продължение на 28 дни за деца > 6 г. (3) <i>Стронгилоидоза</i>: 200 mg/24 h при деца до 2 г. и 400 mg/24 h при деца над 2 г. Лечението продължава 3 дни. След 21 дни може да се повтори. (4) <i>Трихостронгилиаза</i>: 400 mg/24 h еднократно. (5) <i>Джиаурдиаза</i>: 400 mg/24 h в продължение на 5 дни.
Alprostadiil (Alprostapint®)	Изходният разтвор на алпростадил (500 mcg/1 ml) се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза до обем 25, 50 или 100 ml. За временно поддържане на <i>ductus arteriosus Botalli</i> отворен до оперативна намеса началната доза варира от 0,05–0,2 до 0,4 mcg/kg/min i.v., а ПД е 0,005 до 0,01 mcg/kg/min. Максималната продължителност на инфузията е 72 h.
Ambroxol	(1) Сиропи с концентрация 15 mg/5 ml/1 чаена лъжичка: На деца от 6 до 12 г. се назначават в доза 30 mg (10 ml сироп = 2 чаени лъжички) 2 до 3 пъти дневно; на деца от 2 до 6 г. дозата е по 15 mg (= 5 ml) 3 пъти дневно; от 1 до 2 г. – по 15 mg (= 5 ml) 2 пъти дневно. (2) Сиропи с концентрация 30 mg/5 ml: На деца от 6 до 14 г. се предписват по 5 ml/8 h; 3 до 5 г. – 2,5 ml/8 h и 1 до 2 г. – 2,5 ml/12 h.
Amikacin	(1) При <i>новородени и недоносени деца</i> началната ЕД е 10 mg/kg, след което се продължава със 7,5 mg/kg/12 h i.m. (i.v.).

	(2) При деца от 1 месец до 12 г. ДД амикацин е 15 mg/kg i.m. (i.v.). Тя се прилага еднократно дневно или се разделя на две равни ЕД, инжектирани през 12 h.
Aminophylline	На деца аминофиллинът се прилага в ДД 5–10 mg/kg под форма на 30-минутна i.v. инфузия. ПД за деца от 6 мес. до 9 г. е 1 mg/kg/h, а от 10 до 16 г. – по 0,8 mg/kg/h. ЕД за недоносени новородени до 24 дни е 1 mg/kg/12 h, а след навършване на 24 дни – 1,5 mg/kg/12 h.
Amoxicillin	(1) Оралната ДД за деца с т.м. под 40 kg е от 40 до 90 mg/kg, разделена 2 до 3 приема. МДД е 3000 mg. (2) Обичайната орална ДД амоксицилин за деца над 40 kg и за възрастни варира от 1000 до 3000 mg, разделени в 2 до 3 приема.
Amoxicillin/Clavulanic acid	(1) При деца под 12 г. с т.м. 40 kg и НБФ оралната ДД амоксицилин е от 25 до 50 mg/kg, разделена в 3 приема. (2) При деца над 12 г. с НБФ препаратът се назначава орално в доза от 375 до 750 mg/8 h или 1000 mg/12 h в продължение на 5 до 10 дни.
Ampicillin	(1) На новородени до седем дни се инжектира в ДД 50 mg/kg i.m. (i.v.), разделена в две приложения през 12 h. При менингит ДД е 200 mg/kg, разделена на 4–6 еднакви ЕД. (2) На кърмачета и по-големи деца ампицилинът се прилага венозно, мускулно или орално в ДД 50–200 mg/kg, разделена на 4–6 приложения.
Asparaginase	Продуктът се въвежда бавно i.v. или i.v. капково ежедневно или през ден. ЕД аспарагиназа за деца варира от 50 до 300 IU/kg. Един лечебен курс продължава 2–4 седмици. Курсовата доза аспарагиназа за деца от 3 до 7 г. е 70 000 до 80 000 UI, от 8 до 15 г. – 120 000 до 150 000 UI.
Atenolol	Предписва се орално в ДД 1–2 mg/kg в 1 прием.
Atropine	За премедикация атропин се инжектира мускулно или подкожно 30 до 60 min преди анестезия в следните дози: деца > 3 kg – 100 mcg, деца от 7 до 9 kg – 200 mcg, деца от 12 до 16 kg – 300 mcg и над 20 kg – дозировката за възрастни (респ. 300 до 600 mcg)
Azithromycin	При респираторни и дерматоинфекции се предписва орално в ДД 10 mg/kg в един прием в продължение на 3 дни.
Azlocillin	На новородени на възраст 1–7 дни се въвежда i.v. в доза 100 mg/kg/12 h; при новородени недоносени деца – 50 mg/kg/12 h; на деца от 2 до 12 мес. – 100 mg/kg/8 h; деца от 2 до 14 г. – 75 mg/kg/8 h.
Aztreonam (Azactam*)	На деца над 30 дни азтреонамът се инжектира мускулно или венозно в ДД 90–120 mg/kg, разделена на 3–4 равни ЕД, приложени съответно през 8 или 6 h. При животозастрашаваща системна инфекция, причинена от <i>Ps. aeruginosa</i> той се прилага по 50 mg/kg/8 h или 50 mg/kg/6 h.
Benzathine Benzylpenicillin*	От 5000 до 10 000 UI/kg/7 дни или 20 000 IU/kg/14 дни мускулно.
Benzydamine (Tantum Verde®)	На деца от 3 до 12 г. се назначава под форма на жабурене и гаргара на устната кухина и/или гърлото 3–6 пъти на ден, като за една процедура с продължителност около 30 s са необходими 10 ml (= 2 чаени лъжички) 0,15% разтвор.
Benzylpenicillin	(1) Новородени до 7-ия ден от раждането с т.м. под 2 kg бензилпеницилин се инжектира i.m. в ДД 50 000 IU/kg i.m., разделени в две приложения през 12 h. (2) Новородени до 7-ия ден с т.м. над 2 kg: ДД 50 000 IU/kg i.m., разделени в три приложения през 8 h. (3) Новородени от 8 до 30 дни с т.м. под 2 kg: ДД 75 000 IU/kg i.m., разделени в три приложения през 8 h. (4) Новородени от 8 до 30 дни с т.м. над 2 kg: ДД 100 000 IU/kg i.m., разделени в 4 приложения през 6 h. (5) При вроден сифилис у новородени натриевата сол на бензилпеницилин се въвежда венозно капково в продължение на 10–14 дни в ДД 50 000 IU/kg, разделени на 2–3 приложения съответно през 12 или 8 h. (6) При кърмачета и деца бензилпеницилин най-често се инжектира i.m. в ДД от 100 000 до 250 000 IU/kg, разделена в 6 приложения през 4 h, но при много тежки животозастрашаващи инфекции ДД

	достига 400 000 IU/kg, разделена в 6 приложения през 4 h. МДД е 24 млн. IU.
Beractant[®]	Въвежда се <i>интратрахеално</i> в доза 100 mg (= 4 ml)/kg. В първите 48 h след раждане могат да бъдат приложени максимално 4 ЕД през интервали не по-кратки от 6 h.
Bisacodyl	(1) ДД <i>орална доза</i> за деца от 2 до 5 г. е 300 mcg/kg т.м., приета наведнаж вечер преди лягане или сутрин преди закуска. (2) ДД <i>ректална доза</i> за деца от 3 до 6 г. е 5 mg и > 7 г. – 10 mg.
Bromhexin	Използва се сироп с концентрация 2 mg/kg. На деца с <i>трахеобронхити с влажна кашлица</i> бромхексинът се назначава <i>орално</i> 3 пъти на ден в следните ЕД: до 12 мес. – по 10 к; от 2 до 5 г. – 20 к; от 6 до 10 г. – 2 ml; над 10 г. – по 4 ml или по 2 табл. от 4 mg.
Bupivacaine (Marcaine spinal [®])	(1) За получаване на <i>инфилтрационна анестезия</i> се използва 0,25% разтвор в доза 2 mg/kg. (2) Дозите за <i>спинална анестезия</i> за деца до 5 г. са от 400 до 500 mcg/kg; от 6 до 15 г. – 300 до 400 mcg/kg и над 15 г. – 250 до 300 mcg/kg. Препоръчителното място за инжектиране е под L3.
Butamirate	(1) При деца над 12 г. се предписва <i>орално</i> по 50 mg (= 1 табл.) 1 до 2 пъти на ден. (2) Капките за орално приложение Sinecod с концентрация 5 mg/ml се прилагат на бебета от 2 до 12 мес. в доза по 10 к 4 пъти на ден; деца от 2 до 3 г. – 15 к/6 h; над 3 г. – по 25 к 4 пъти дневно. (3) Сиропите с концентрация 1,5 mg/ml (= 7,5 mg/5 ml) са предназначени за деца над 3-годишна възраст и се дозират по следния начин: от 3 до 6 г. – по 5 ml/8 h; от 7 до 12 г. – по 10 ml/8 h и над 12 г. – 15 ml/8 h.
Carbamazepine	(1) При деца под 4 г. лечението с карбамазепин започва с ДД 5 mg/kg, която се повишава всеки втори ден с 5 mg/kg до постигане на оптимален отговор. (2) При деца над 4 г. терапията стартира с ДД 100 mg, последвано от ежеседмично увеличение със 100 mg до постигане на оптимален ефект. (3) ПД карбамазепин при деца варира от 10 до 20 mg/kg/24 h p.o.
Carminativum babynos colic[®] (фитопродукт – орални капки)	Предписва се <i>орално</i> 3 пъти на ден при колики на СЧТ, свързани с метеоризъм, в следните ЕД: бебета – от 3 до 6 к; деца от 1 до 6 г. – от 6 до 10 к и над 7 г. – от 10 до 15 к. Капките се приемат 3 пъти на ден.
Cefaclor	На деца с т.м. под 40 kg се назначава в ДД от 20 до 40 mg/kg, разделена в два орални приема. МДД е 1 g.
Cefadroxil	На деца с т.м. под 40 kg се назначава в ДД от 25 до 50 mg/kg, разделена в два орални приема. МДД е 1 g.
Cefalexin	Назначава се <i>орално</i> в ДД от 50–100 mg/kg, разделена на 4 приема.
Cefalotin*	ДД е от 80 до 160 mg/kg i.m. или i.v., разделена в 4 приложения.
Cefamandole*	ДД е 50–150 mg/kg i.m. или i.v., разделена в 4 приложения.
Cefazolin	ДД е 20–100 mg/kg i.m. или i.v., разделена в 3–4 приложения.
Cefepime	Инжектира се <i>венозно</i> по 50 mg/kg/8 h. МДД е 2 g.
Cefixime	Оралната ДД цефиксим за деца до 12-годишна възраст е 8 mg/kg в 1 прием или разделена на два равни приема през 12 h. На деца над 12 г. (или на деца с т. м. над 50 kg) се назначава ДД за възрастни – 400 mg в 1 прием.
Cefoperazone	От 25 до 50 mg/kg/12 h <i>бавно венозно</i> .
Cefotaxime	(1) На деца под 12 г. цефотаксим се прилага мускулно или венозно в ДД от 50 до 200 mg/kg, разделена на 3 до 4 приложения mg, а на новородени от 50 до 100 mg/kg/24 h. (2) На деца над 12 г. се назначава мускулно, струйно венозно или венозно капково в ДД 1 g през 6 или 8 h.
Cefprozil	На деца от 6 мес. до 12 г. се прилага p.o. по 10–20 mg/kg/12 h. МДД е 1 g.
Cefpodoxime	Оралната ДД цефподоксим за деца до 11-годишна възраст е 8 mg/kg, разделена на две равни еднократни дози, приети по време на хранене през 12-часови интервали. Цефподоксим не се прилага при новородени на възраст под 15 дни.
Ceftazidime	(1) ДД за новородени и бебета до 2 мес. е 25–60 mg/kg, разделена в 2

	апликации <i>мускулно или венозно</i>. (2) При деца над 2 мес. се прилага в ДД 30–100 mg/kg, разделена в 2–3 апликации <i>мускулно или венозно</i>.
Ceftibuten	(1) ДД за деца под 12 г. е от 5 до 9 mg/kg, разделена в 2 приема. МДД е 400 mg. (2) На деца над 12 г. с т.м. >45 kg цефтибутен се прилага орално в ДД 400 mg в един прием.
Ceftriaxone	(1) ДД за деца под 12 г. е 20–80 mg/kg, а на новородени – до 50 mg/kg. ДД се назначава <i>мускулно в една апликация</i>. (2) При деца над 12 г. цефтриаксон се инжектира по 1 g/24 h мускулно.
Cefuroxime axetil	Оралната ДД за деца от 3 мес. до 12 г. е от 10 до 15 mg/kg при повечето инфекции, вкл. <i>фарингит и тонзилит</i>. ДД се разделя на 2 приема през 12 h. При <i>otitis media</i> и <i>импетиго</i> или по-тежки инфекции се препоръчва ДД 15 mg/kg/12 h. МДД е 1 g p.o. Оралната ДД цефуросим за деца според FDA е от 20 до 30 mg/kg.
Cefuroxime sodium	(1) При новородени цефуросим се дозира по 25–50 mg/kg/12 h i.m. или i.v. (2) На бебета над 3 мес. и малки деца той се прилага в ДД от 30–75 до 100–150 mg/kg/24 h, разделени на 3 или 4 апликации i.v. (2) ДД при <i>бактериален менингит</i> е от 200 до 240 mg/kg i.v., разделена на 3–4 инжектирания през 6–8 h. Тя може да се намали до 100 mg/kg венозно след три дни или при клинично подобрене. При новородени ДД е mg/kg i.v.
Chloramphenicol	На бебета над 30 дни и малки деца хлорамфеникол се прилага само по жизнени показания в ДД (по FDA) от 50 до 75 mg/kg, разделена в 4 орални приема.
Chloroquine	(1) При <i>маларийни пристъпи</i> се прилага <i>орално</i> в начална доза 16 mg/kg и след 6 h още 7,6 mg/kg. През втория и третия ден се продължава с ДД 7,6 mg/kg в един прием. (2) За <i>профилактика на малария</i> хлороквин се назначава по 7,6 mg/kg/7 дни (в един и същ ден от седмицата).
Chlorpromazine	(1) При деца над 6 мес. <i>орално</i> хлорпромазин се назначава в доза 0,5–1 mg/kg през 4–6 h. (2) <i>Мускулно или венозно</i> хлорпромазин се инжектира по 0,5–1 mg/kg през 6–8 h. В този случай МДД за деца под 5 г. с т.м. 22,7 kg е 40 mg, а за деца от 5 до 12 г. и т.м. от 22,7 до 44,5 kg е 75 mg.
Chlorprothixene	Предписва се p.o. по 1–2 mg/kg/24 h, разделени в 2–3 приема.
Chloropyramine	<i>Орално</i> на деца над 5 г. хлорпираминът се назначава по 25 mg, а <i>мускулно</i> в доза 10 mg 2–3 пъти на ден.
Chlorthalidone*	ДД при <i>отопи</i> е 2 mg/kg <i>орално</i> 3 пъти седмично.
Clarithromycin	На деца ≥6 мес. кларитромицин се предписва <i>орално</i> в ДД 15 mg/kg, разделена на два приема, но при педиатрични пациенти с микобактериални инфекции тя е два пъти по-висока. При деца с т.м. под 8 kg ДД е 7,5 mg/kg, разделена в два приема (със или без храна, респ. мляко).
Clemastine	На деца под 12 г. клемастин се предписва <i>орално</i> от 0,5 до 1 mg/12 h, а над 12 г. – 1–2,5 mg 3 пъти на ден
Clenbuterol	Началната <i>орална ДД</i> е 1,2 mcg/kg, разпределена в 2–3 приема. Сиропите с концентрация 0,01% съдържат 1 mcg/ml субстанция.
Clindamycin	(1) <i>Орално</i> се назначава в ДД от 10 до 20 mg/kg, разделена на 3–4 апликации. (2) <i>Мускулно или венозно</i> на новородени под 30 дни клиндамицинът се предписва в ДД от 15 до 20 mg/kg, а на кърмачета над >1 мес. и по-големи деца – от 20 до 40 mg/kg. ДД се разделя на 3–4 апликации.
Clonazepam	Началната ДД при <i>новородени и деца до 10 г.</i> или деца с т.м. до 30 kg варира от 0,01 до 0,03 mg/kg. Тя се разделя на 2 или 4 орални ЕД. ДД може да се повишава при необходимост максимално с 0,25 до 0,5 mg всеки трети ден, до достигане на ДД от 0,1 до 0,2 mg/kg, разделена в 2 или 3 орални приема. ПД за деца от 12 мес. е 0,5–1 mg (респ. 5–10 kg); деца от 1 до 5 г. – 1,5–3 mg (респ. 15–30 kg); от 6 до 12 г. – 3–6 mg (респ. 30–60 kg); деца > 12 г. и възрастни – 4–8 mg (респ. 40–80 kg).

Clonidine	Началната ДД клонидин при деца е 5 до 10 mcg/kg р.о., разделена на 2–3 приема. При необходимост тя постепенно се повишава с 25 mcg/kg през интервали от 5 до 7 дни. МДД клонидин за деца е 0,9 mg, разделена в 4 приема.
Colecalciferol (INN) 1 ml/40 κ/0,5 mg = = 20 000 IU Vitamin D ₃ 1 κ = 500 IU Vitamin D ₃	(1) За <i>профилактика на рахит</i> кърмачетата получават през първата година на живота си по 1 κ маслен разтвор дневно с лъжичка мляко или храна за доносените и по 2 κ за недоносените. Бебета получават препаратата от втората седмица след раждането до края на първата година. През зимните месеци на втората година от раждането им също се препоръчва приемането на препаратата. (2) За <i>профилактика на малабсорбция</i> : по 4 до 8 κ на ден. (3) За <i>лечение на рахит или остеомаляция</i> , индуцирани от дефицит на витамин D: от 2 до 8 κ на ден 12 мес. (4) За <i>лечение на хипопаратиреоидизъм и псевдохипопаратиреоидизъм</i> препоръчителните ДД варират от 15 до 30 κ.
Co-Trimoxazole (Sulfamethoxazole & Trimethioprim)	(1) При деца от 6 до 12 г. препаратът се прилага <i>орално</i> в доза 480 mg/12 h; от 6 мес. до 5 г. – по 240 mg/12 h; от 2 до 5 мес. – по 120 mg/12 h. <i>По-точно</i> ко-тримоксазолът се дозира на деца по 30 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени в 2 приема. (2) Инжекционният разтвор на Biseptol (480 mg/5 ml) се разреждат <i>ex tempore</i> в 125 ml 5% глюкоза, респ. 5% левулоза, физиологичен или рингеров разтвор. При деца над 12 г. той се инфузира венозно в продължение на 90 min в доза 10 ml (960 mg) през 12 h. На деца от 6 до 12 г. препаратът се въвежда венозно капково в ДД 30 mg/kg сулфаметоксазол и 6 mg/kg триметоприм, разделени в две инфузии през 12 h.
Boving lung surfactant (Curosurf®)	При <i>РДС у новородени</i> с т.м. над 700 g се въвежда <i>през ендотрахеалната тръба</i> в начална доза 1,25–2,5 ml/kg. При необходимост в следващите 12 h могат да се направят още 1–2 въвеждания в доза 1,25 ml/kg. След всяка апликация новороденото се обдишава с балон в продължение на 1 min.
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	(1) При <i>пернициозна и други макроцитни анемии (без съпътстваща неврологична симптоматика)</i> на възрастни и деца цианокобаламин се инжектира мускулно в доза от 250 до 1000 mcg/48 h в продължение на 7 до 14 дни. След това се продължава с 250 mcg/7 дни до нормализиране на ПКК. ПД е 1000 mcg/30 дни. (2) При <i>пернициозна и други макроцитни анемии със съпътстваща неврологична симптоматика</i> на възрастни и деца цианокобаламин се инжектира мускулно в доза 1000 mcg/48 h до благоприятно повлияване на кръвната картина и лабораторните показатели. При необходимост се включва и фолиева киселина.
Cyproheptadine	(1) На <i>деца между 2 и 6 г.</i> препоръчаната ДД е 0,25 mg/kg, разделена в 2 или 3 приема (МДД – 12 mg). (2) При <i>деца от 7 до 14 г.</i> препоръчаната ДД е 8–12 mg, разделена в 2 или 3 приема (МДД – 16 mg).
Dactinomycin	<i>Стандартната схема</i> е 0,25–0,6 mg/m ² /24 h дактиномицин <i>венозно</i> в 5 последователни дни.
Danazol (Danol*)	При <i>ранен пубертет</i> даназол се предписва <i>орално</i> в ДД 100–400 mg, разделени на 1–4 приема.
Dextromethorphan	На <i>деца от 2 до 6 г.</i> декстрометорфан се прилага <i>орално</i> в доза от 2,5 до 7,5 mg през 4–8 h (МДД 30 mg); <i>деца от 6 до 12 г.</i> – по 5–10 mg през 6 до 8 h (МДД 60 mg); <i>деца над 12 г. и възрастни</i> – по 10–20 mg през 4 h или по 30 mg през 6–8 h (МДД 120 mg)
Diazepam	(1) При <i>деца със спастични парализи на крайниците</i> , дължащи се на увреждане на главния или гръбначния мозък се прилага <i>орално</i> в следните дози: 5–8 г. – 5 mg дневно; 8–14 г. – 5 mg 2 пъти на ден; над 14 г. – 5 mg 3 пъти на ден. (2) При <i>petit mal и епилептична характеропатия</i> диазепам се прилага в ДД 0,1–1 mg/kg <i>орално</i> , разделени в 3–4 приема. (3) На <i>деца със status epilepticus</i> диазепам се инжектира венозно в доза 50–300 mcg/kg; при необходимост тази доза може да се

	повтори след 2–4 h.
Diclofenac	На деца над 1 г. се предписва <i>орално</i> в ДД 0,5–2 mg/kg, разделена в 2–3 приема след хранене. МДД при <i>ювенилен ревматоиден артрит</i> е 3 mg/kg. ДД диклпфенак за деца > 14 г. е 50 до 100 mg след хранене.
Digoxin	(1) При <i>недоносени и доносени новородени</i> , а също при деца с нарушена бъбречна функция или с миокардит, насищащата доза дигоксин р.о. (i.v.) е 30–50 mcg/kg/24 h, а ПД представлява 10–20% от нея. (2) За деца от 5 седмици до 2 г. насищащата доза дигоксин е 60–80 mcg/kg/24 h р.о., а парентералната (i.v.) е 2 пъти по-ниска (30–40 mcg/kg/24 h). ПД представлява 20–30% от насищащата орална доза. (3) При деца над 2 г. насищащата доза е 40 до 60 mcg/kg/24 h р.о., а парентералната (i.v.) е 20 до 40 mcg/kg/24 h. ПД представлява 20 до 30% от насищащата орална доза.
Dimenhydrinate	(1) Оралната доза дименхидринат за деца над 12 г. е от 50 до 100 mg до 3 пъти на ден. МДД е 400 mg. При деца от 6 до 12 г. ДД е от 50 до 100 mg 2 до 3 пъти на ден, като МДД е 150 mg. (2) На малки деца с т.м. от 8 до 15 kg се предписва по 40 mg <i>per rectum</i> 1 път на ден; при деца с т.м. от 16 до 24 kg – 40 mg 2 пъти на ден; при деца с т.м. над 25 kg – 70 mg 2–3 пъти на ден; при деца над 12 г. Най-общо средната ДД дименхидринат при деца е 5 mg/kg.
Dimetindene	Оралната <i>еднократна</i> доза за деца до 12 мес. е 3–10 k под форма на разтвор с концентрация 1 mg/ml; от 1 до 3 г. – 10–15 k; от 3 до 12 г. – 15–20 k. ЕД може да се приложи 3 пъти на ден.
Dimex[®] (diphenhydramine 9,96 mg/5 ml и ammonium chloride 99,60 mg/5 ml)	На деца от 6 до 8 г. Dimex [®] се предписва <i>орално</i> в доза 2,5 до 5 ml 3–4 пъти на ден; от 9 до 14 г. – по 5 ml 3–4 пъти дневно; над 14 г. – по 5 до 10 ml 3–4 пъти дневно.
Dipyridamole	При деца > 12 г. 5 mg/kg/24 h, разпределени на 3 орални приема.
Diosmectite (Smecta [®] – прах в сашета 3,76 g)	На деца с <i>чревни колики и остри диарии</i> под 1 г. се прилага р.о. в ДД 1 саше; на 1–2 г. – 1–2 сашета и над 2 г. – 2–3 сашета. <i>Прахът от сашетата</i> може да се постави в биберона, след като се разтвори в 50 ml вода. Тази доза може да се разпредели за целия ден или да се смеси с полутечна храна.
Dobutamine	Инфузира се венозно в доза 1 до 15 mcg/kg/min.
Dopamine	На деца над 12 г. – i.v. капково по 5–7 (максимално 10) mcg/kg/min.
Doxorubicin	При <i>монотерпия</i> ДД е 30 mg/m ² <i>венозно</i> в 3 последователни дни, като лечебният курс може да бъде повторен след 28 дни.
Doxycycline	При деца над 12 г. доксициклин се прилага <i>орално</i> в доза 4 mg/kg първия ден и 2 mg/kg в следващите дни. При тежки инфекции доксициклин може да се прилага в ДД 4 mg/kg през целия лечебен курс. При деца с т.м. над 50 kg се прилага ДД за възрастни.
Enfuvirtide	(1) При деца над 6 г. enfuvirtide се инжектира <i>подкожно</i> в областта на рамената, предната част на бедрата или корема 2 пъти на ден, като в зависимост от т.м. ЕД е следната: от 11 до 15,5 kg – 27 mg (= 0,3 ml); от 15,6 до 20 kg – 36 mg (= 0,4 ml); от 20,1 до 24,5 kg – 45 mg (= 0,5 ml); от 24,6 до 29 kg – 54 mg (= 0,6 ml); от 29,1 до 33,5 kg – 63 mg (= 0,7 ml); от 33,6 до 38 kg – 72 mg (= 0,8 ml); от 38,1 до 42,5 kg – 81 mg (= 0,9 ml) и > 42,6 kg – 90 mg (= 1 ml). (2) При деца над 16 г. препоръчваната доз е 90 mg два пъти на ден.
Epinephrine (Adrenaline)	(1) На деца <i>ex tempore</i> адреналиновият разтвор (1 mg/1 ml) се разрежда с физиологичен разтвор в отношение 1:10. (2) При бронхоспазм адреналинът се прилага в доза от 0,1 до 0,5 mcg/kg i.v.; при артериална хипотония – от 0,1 до 1 mcg/kg i.v.; при анафилаксия – от 1 до 10 mcg/kg i.v.; за реанимация – 10–30 mcg/kg i.v.; <i>подкожно</i> – 10 mcg/kg.
Esberitox N[®] (фитостимулант)	На деца до 6 г. се предписва по 1 таблетка/8 h, а от 6 до 12 г. – по 2 таблетки/8 h в продължение на 10 дни. При малки деца таблетките се разтрошават и разтварят в сироп или вода.
Esomeprazole	На деца над 12 г. с ГЕРБ езомепразол се прилага <i>орално</i> в доза 40 mg един път на ден в продължение на 8 дни.
Ethambutol	При деца над 13 г. се започва с ДД 15 mg/kg <i>орално</i> в 1 прием.

	Повторният курс започва с ДД 25 mg/kg в 1 прием в продължение на 2 мес., след което лечението продължава с ДД 15 mg/kg.
Ethosuximide (Suxilep®)	При <i>petit mal</i> началната ДД доза за деца под 6 г. е 125 mg/12 h <i>орално</i> , разделена в два приема; над 6 г. – 250 mg/12 h. При необходимост дозата може да се повишава със 125 mg през 5 дни. По-точно ДД се изчислява на kg т.м. (20 до 60 mg/kg <i>орално</i> , разделена в два приема).
Fenspiride	Използва се <i>сироп</i> с концентрация 2 mg/ml. ДД за деца над 2 г. е 4 mg/kg (= 2 ml 0,2%/kg), разделена в 3 <i>орални</i> приема.
Fluconazole	При деца се препоръчват следните дозировки флуконазол р.о.: <i>орофарингеална кандидоза</i> – I ден по 6 mg/kg; от II до XIV ден – по 3 mg/kg; <i>езофагеална кандидоза</i> – I ден по 6 mg/kg; от II до XXI ден – от 3 до 12 mg/kg/24 h; <i>системна кандидоза</i> – от 6 до 12 mg/kg в продължение на 28 дни; <i>криптококов менингит</i> – I ден по 12 mg/kg; след това ежедневно от 6 до 12 mg/kg продължително време (лечението се прекратява 10–12 седмици след негативизиране на ликворната култура за наличие на кандиди).
Flunitrazepam*	(1) За <i>премедикация</i> : 20 mcg/kg i.m. (2) За <i>въвеждане в наркоза</i> : 20 mcg/kg бавно i.v. (1 mg/30 s).
Fructose*	ДД е 1500 ml/m ² <i>венозно</i> – струйно или капково.
Fluticasone	При деца над 4 г. с бронхиална астма се прилага <i>per inhalationem</i> в доза 50–100 mcg/12 h.
Furosemide	Прилага се <i>орално</i> в ДД 1–3 mg/kg. При застрашаващи живота състояния се инжектира <i>i.m. или i.v.</i> в доза 0,4–0,6 mg/kg.
Galantamine (Nivalin®)	(1) При деца галантаминът се инжектира <i>подкожно</i> в следните ДД: от 1 до 2 г. – 0,25–1 mg; 3–5 г. – 0,5–5 mg; 6–8 г. – 0,75–7,5 mg; 9–11 г. – 1–10 mg; 12–15 г. – 1,25–12,5 mg; над 15 г. – 12,5–20 mg. По-големите ДД се разделят на 2–3 ЕД. Лечебният курс продължава 45–60 дни. През интервали от 6 седмици той може да бъде повторен. Лечението започва с най-ниската доза, която постепенно се увеличава. (2) При <i>парализа на pl. brachialis</i> у <i>новородени</i> галантаминът се инжектира <i>мускулно</i> в повишаващи се ДД от 0,5 до 5 mg в продължение на 6 седмици. (3) Пероралната ДД галантамин за деца от 9 до 11 г. е 5 до 15 mg и от 12 до 15 г. – 5 до 25 mg.
Gentamicin	(1) ДД за новородени гентамицин се инжектира <i>i.m.</i> в ДД от 4 до 7 mg/kg в една апликация. (2) ДД гентамицин при деца на възраст над 30 дни е от 4,5 до 7,5 mg/kg <i>i.m.</i> , разделени в 2 ЕД/12 h. (3) ДД при деца и юноши е 3–6 mg/kg <i>i.m.</i> , разделени в 2 ЕД/12 h.
Glaucin (Glauvent®)	При деца над 4 г.: по 10 mg р.о. 2–3 пъти на ден, след хранене.
Granisetron	ЕД <i>р.о. или i.v. капково</i> е 40 mcg/kg, но не повече от 3 mg.
Hartmann®	Въвежда се <i>венозно капково</i> в следните ориентировъчни дози: за деца с т.м. от 2 до 10 kg – 125 ml и от 11 до 40 kg – 350 ml.
Heparin-Natrium®	Започва се с 50 IU/kg <i>i.v.</i> , след което се инфузира по 20 IU/kg/h.
Hydrochlorothiazide	При деца хидрохлоротиазид се прилага в доза 2,5 mg/kg (при бебета до 6-месечна възраст – до 3,5 mg/kg) на ден или през ден, разделени в два приема. След овладяване на оточния синдром хидрохлоротиазид се прилага в същата ЕД, но през 7–10 дни.
Hydroxyzine	Назначават се р.о. под форма на сироп (2 mg/ml) или <i>i.m.</i> в доза от 500 до 600 mcg/kg 1 до 4 пъти на ден.
Ibuprofen	(1) Еднократната доза за деца над 3 мес. е 10 mg/kg р.о., а ДД – 40 mg/kg р.о. (2) За затваряне на <i>ductus arteriosus</i> ибупрофен се прилага на деца след 6-месечна възраст в ДД до 40 mg/kg, при недоносени деца – в доза 10 mg/kg/12 h, не по-дълго от 7 дни.
Indometacin (Indocin* – натриевотрихидратна сол на индометацин за <i>i.v.</i> апликация)	(1) На деца индометацинът се прилага <i>орално</i> след хранене или ректално в ДД от 1 до 2 mg/kg, разделена на 2 до 4 ЕД. (2) Indocin* се въвежда <i>i.v.</i> в начална доза 0,2 mg/kg. Ако се проведе лечение с индометацин, което може да започне още в първите 48 h след раждането, <i>ductus arteriosus</i> може да се затвори без кардиохирургическа операция.

Inosine	При деца над 1-годишна възраст се предписва <i>орално</i> в ДД 50 mg/kg, разделени в 3 до 4 приема.
Iohexole	При <i>урография</i> се въвежда <i>венозно</i> . Използва се разтворът с концентрация 300 mg/ml, който при деца с т.м. не по-малка от 7 kg се прилага в доза 3 ml/kg, а над 7 kg – 2 ml/kg.
Isoniazid	(1) При активна туберкулоза у деца се прилага <i>орално</i> в ДД 10 mg/kg, назначена в 1–2 приема. МДД за деца е 300 mg p.o. (2) Инжекционният разтвор на изониазид се прилага <i>интрамускулно</i> : при деца в ДД 10 до 20 mg/kg еднократно дневно или по 20 до 40 mg/kg 2 до 3 пъти седмично. МДД е 300 mg.
Isotretinoin	Назначава се <i>орално</i> в ДД 0,5 mg/kg, приета еднократно по време на хранене или разделена на 2 приема. ПД варира от 0,5 до 1 mg/kg/24 h. Продължителността на един лечебен курс е 16 до 24 седмици. Изотретиноин не се препоръчва при пациенти под 12-годишна възраст поради липса на данни за безопасност.
Josamycin	На кърмачета и деца под 14 г. се прилага <i>орално</i> в ДД 30–50 mg/kg, разделена в три приема.
Kalii iodidum (Potassium iodide, Antistrumin®)	Прилага се <i>профилактично при ендемичен еутиреоиден и хипотиреоиден тип струма</i> . Приема се <i>орално</i> : за деца от 1 до 3 г. по 0,5 mg/15 дни, 3 до 7 г. – по 0,5 mg/7 дни и над 7 г. – по 1 mg/7 дни.
Ketamine	(1) За <i>премедикация</i> на деца кетаминът се инжектира <i>мускулно</i> в доза 3 mg/kg т.м. (2) За предизвикване на <i>анестезия</i> при деца той се инжектира <i>мускулно</i> в доза 6,5–13 mg/kg т.м. (средно 10 mg/kg т.м.). Анестезията настъпва след 3–4 min и продължава 12–23 min.
Ketotifen	За <i>профилактика</i> на пристъпи от <i>bronхиална астма</i> се използват сиропи с концентрация 200 mcg/ml (= 1 mg/5 ml). При деца над 3 г. те се предписват p.o. 2 пъти на ден в зависимост от т.м. в следните ЕД: от 12 до 18 kg – 2 ml; от 19 до 25 kg – 3 ml; от 26 до 35 kg – 4 ml и над 36 kg – 5 ml.
Lactulose (650–670 mg/ml)	(1) При <i>хронична обстипация</i> лактулозният сироп се предписва <i>орално</i> еднократно на деца до 1 г. по 5 ml; 2 до 6 г. – 5–10 ml; 7 до 14 г. – 15 ml. (2) При <i>салмонелоза</i> на деца до 6 г. той се назначава по 5 ml/6 h в продължение на 10–12 дни.
Legofer® (40 mg Fe ³⁺ /ml)	На бебета се предписва по 2,5 ml/12 h, а на по-големи деца – по 0,75 ml/kg/12 h <i>орално</i> преди хранене.
Levamisole*	При <i>аскаридоза</i> се приема <i>еднократно орално</i> в доза 2,5 mg/kg.
Lincomycin	(1) <i>Оралната ДД</i> е 30–50 mg/kg, разделена на 3–4 приема 1 h преди или 2 h след хранене. (2) <i>Мускулно</i> при деца над 3 г. линкомицин се инжектира в доза 10 mg/kg през интервали от 8, 12 или 24 h. (2) При деца над 3 г. линкомицин се инфузира i.v. в ДД 20 mg/kg.
Lithium*	На деца от 6 до 12 г. препаратът се предписва <i>орално</i> в ДД от 15 до 60 mg/kg, разделени в 3 до 4 ЕД, като се мониторира плазмената концентрация и клиничният отговор.
Loperamide (Imodium Instant®)	На деца над 6 г. се започва с 2 mg лоперамид (1 диспергираща се таблетка, поставена върху езика). Таблетката се смуче и поглъща със слюнката. След всяко разводнено изпражнение се приема още по една таблетка, като МДД за деца е 6 mg. При остра диария лоперамид се прилага не по-продължително от 48 h.
Loratadine	При деца >12 г. с т.м. над 30 kg се прилага <i>орално</i> в ДД 10 mg в 1 прием, а при деца от 2 до 12 г. с т.м. <30 kg – по 5 mg на ден.
Maltofer (10 mg Fe ³⁺ /ml)	(1) При <i>манифестен желязен дефицит</i> на бебета (1–12 мес.) оралните капки Малтофер се назначават в ДД 2,5–5 ml (25–50 mg желязо); при деца от 1 до 12 г. – 5–10 ml (50–100 mg желязо) и деца > 12 г. – 10–30 ml (100–300 mg желязо). (2) При <i>латентен желязен дефицит</i> при деца от 1 до 12 г. Малтофер се приема в ДД 2,5–5 ml (25–50 mg желязо) и при деца над 12 г. – 5–10 ml (50–100 mg желязо).
Mebendazole	На деца от 2 до 10 г. с <i>ентеробиоза</i> се прилага <i>еднократно орално</i> в доза 25–50 mg, а над 10 г. – 100 mg. След 2–4 седмици лечението се повтаря, за да се предотвратят рецидивите.

Meropenem	(1) Меропенем се въвежда венозно – струйно за 5 min или под форма на инфузия с продължителност 20–30 min. (2) При кърмачета и деца от 4 до мес. до 12 г. препоръчаната ЕД меропенем е от 10 до 20 mg/kg/8 h. При деца с т.м. над 50 kg се прилага дозировката при възрастни. (3) При деца на възраст от 4 до 18 г. с кистозна белодробна фиброза са използвани по-високи ЕД (25 до 40 mg/kg/8 h) за лечение на остри обостряния на хроничните възпаления на ДДП, като не винаги е постигнат етиотропен ефект. При менингит също са използвани по-високи дозировки – по 40 mg/kg/8 h (МЕД е 1 g/8 h).
Metamizole	(1) Оралната ЕД за деца над 15 г. и възрастни е 8–16 mg/kg. В зависимост от т.м. на пациента посочената ЕД отговаря на следната схема: от 16 до 31 kg – 250 mg; от 32 до 46 kg. – 500 mg; 47–62 kg – 500–750 mg; над 63 kg – 750–1000 mg. При нужда тази ЕД може да се повтаря през интервали от 6 до 8 h. (2) Пероралните капки Hexalgin® (20 κ/ml/500 mg) се прилагат от 1 до 4 пъти дневно на деца над 3 мес. под лекарско наблюдение. На бебета от 3 до 11 мес. с т.м. 5–10 kg ЕД е 2 до 5 κ; деца от 1 до 3 г. с т.м. 9–15 kg – 3 до 10 κ; от 4 до 6 г. с т.м. 16–23 kg – 5 до 15 κ; от 7 до 9 г. с т.м. 24–30 kg – 8 до 20 κ; от 10 до 12 г. с т.м. 31–45 kg – 10 до 30 κ; от 13 до 14 г. с т.м. 46–53 kg – 15 до 35 κ; над 15 г. и възрастни – от 20 до 40 κ. Hexalgin® не се прилага при деца < 3 мес. и деца с т.м. < 5 kg.
Methadone	Като анагетик метадонът се назначава р.о., i.m. или s.c. ДД за деца е 0,7 mg/kg, разделена на 4 приложения през 6 h
Methandienone* (Bionabol*)	Приема се <i>орално</i> в следните ДД: 1 до 2 г. – по 40 mcg/kg; 3 до 6 г. – от 0,5 до 1 mg; 7 до 14 г. – от 1 до 2 mg. Препаратът не трябва да се прилага по-продължително време от 28 дни поради риск от затваряне на епифизите. Повторен курс е възможен след пауза от 30 до 45 дни.
Methohexital*	За <i>обща анестезия</i> : 1–2 mg/kg i.v. (1% разтвор); 5 mg/kg i.m. (1% разтвор); 25 mg/kg per rectum (10% разтвор). МЕД е 500 mg.
Methotrexate	При деца над 3 г. метотрексат се инжектира само <i>подкожно</i> . При <i>полиартритни форми на ювенилен идиопатичен полиартрит</i> началната доза е 10 до 15 mg/седмично. При необходимост тя може да се повиши до 20 mg/седмично.
Methylprednisolone	(1) При лечение на <i>астматичен статус</i> метилпреднизолон се инжектира на деца в доза от 1 до 4 mg/kg i.m. (i.v.) в продължение на 1 до 3 дни. След стабилизиране на пациента ДД се редуцира и по преценка на лекаря се преминава на орална терапия (метилпреизолон се приема след хранене). Дозировката при кърмачета и малки деца може да бъде намалена до 0,5 mg/kg/24 h, но тя трябва да се съобрази с терапевтичния отговор. (2) При лечение на <i>реакции на отхвърляне след трансплантация</i> на органи метилпреднизолон се препоръчва в дози от 10 до 20 mg/kg/24 h i.v. в продължение на три дни.
Metronidazole	При <i>анаеробни инфекции на деца</i> метронидазол се инфузира венозно в доза 7,5 mg/kg/8 h. Инфузиите продължават около 1 h.
Miconazole	Гелът се прилага <i>орално</i> 4 пъти на ден. ЕД за деца под 14 г. е 1/4 мерителната чашка. Гелът трябва да се задържи в устата колкото е възможно по-дълго, след което се поглъща.
Midazolam	За <i>въвеждане в наркоза: бавно i.v.</i> от 0,15 до 0,2 mg/kg.
Midecamycin (175 mg/5 ml)	(1) При деца над 1 г. мидекамицин се прилага орално в доза 400 mg/8 h под форма на таблетки. (2) Суспензията съдържа 175 mg мидексмицин в 5 ml (респ. 35 mg/ml). На деца от 6 до 10 г. с т.м. до 20 kg тя се предписва в доза 15 ml/12 h; от 3 до 5 г. (т.м. до 15 kg) – 10 ml/12 h; 1–2 г. (т.м. до 10 kg) – 7,5 ml/12 h; бебета на 2 мес. (т.м. до 5 kg) – 3,75 ml/12 h.
Montelukast (Singulair®)	(1) При деца > 15 г. монтелукаст се назначава в ДД 10 mg в един орален прием вечер преди лягане. (2) На деца от 6 до 14 г. се предписват таблетките за дъвчене (по 5 mg/24 h) също вечер преди лягане. (3) Деца от 6 мес. до 5 г. – по 4 mg гранули (= съдържимото на 1 саше) един път на ден, вечер. Гранулите се прилагат директно върху

	езика или устата. Те могат да се поръсят върху лъжичка, пълна с храна (студена или със стайна температура) като например сладолед, ябълкова каша, моркови или ориз.
Morphine hydrochloride	МЕД морфин орално и подкожно за деца от 5 до 6 г. е 2,5 mg; 7–9 г. – 3 mg; 10–14 г. – 5 mg. МДД са три пъти по-големи от еднократните.
Morphine sulphate	При силна туморна болка: от 0,2 до 0,8 mg/kg/12 h орално.
Nalidixic acid	ДД за деца над 14 г. е 25–50 mg/kg, разделени в 3–4 приема в продължение на 7 до 10 дни.
Naloxone	(1) За отстраняване на постоперативна опиоидна дихателна депресия налоксонът се инжектира i.v. в доза 10 mcg/kg. Тази се повтаря през 2–3 min до получаване на клиничен отговор. (2) При остра интоксикация с морфиномиметици на новородени (вкл. недоносени) и деца до 5 г. (или с т.м. под 20 kg) налоксонът се инжектира в доза 100 mcg/kg i.v. При липса на клиничен отговор същата доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 2 до 3 min; възможно е обаче да се наложи тази ЕД да се приложи още няколко пъти през интервали от 20 до 60 min. (3) При деца над 5 г. (или с т.м. над 20 kg) с остра опиоидна интоксикация венозно се въвеждат 2 mg налоксон. При липса на клиничен отговор тази доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 2–3 min; възможно е обаче да се наложи същата ЕД да се приложи още няколко пъти през интервали от 20 до 60 min. С 1 mcg налоксон се отстраняват централните депресивни ефекти на 25 mcg хероин.
Nandrolone	Инжектира се мускулно 1 път в седмицата. Седмичната доза за новородени е 5 mg, а за по-големи деца – от 10 до 25 mg.
Nelfinavir	На деца на възраст от 3 до 13 г. пероралният прах се назначава в доза от 20 до 30 mg /kg 3 пъти на ден по време на хранене или с лека закуска.
Nifuroxazide*	При остра диария от бактериален произход се прилага орално в следните дози: деца от 1 мес. до 2,5 г. – по 100 mg през 8–12 h; над 2,5 г. – по 200 mg/8 h.
Nitrazepam	При <i>petit mal</i> и акINETИЧНИ пристъпи се предписва орално в ДД от 0,4 до 1,2 mg/kg, разделена на 3 орални приема.
Nitroprusside	При деца с белодробна хипертония венозната инфузия започва с доза 1 mcg/kg/min и при необходимост през интервали от 20 до 60 min тя се повишава с 1 mcg/kg/min до получаване на желания терапевтичен ефект. Обикновено инфузията се провежда със скорост 3 mcg/kg/min, а максималната скорост е 5 mcg/kg/min.
Obidoxim*	ЕД обидоксим е 4 mg/kg венозно или мускулно.
Octreotide	ДД за деца с акромегалия варира от 1 до 10 mcg/kg подкожно.
Oleum Ricini*	При деца над 14 г. се предписва орално еднократно в доза 5–15 g.
Ondansetron	При деца над 4 г. се инфузира венозно в доза 5 mg/m ² /15 min непосредствено преди химиотерапията. След това се продължава с доза 4 mg/8 h орално в продължение на 5 дни.
Oseltamivir	Лечението на грип с озелтамивир започва през първия или втория ден от появата на симптомите. Той се назначава орално. Приема се със или без храна, но приемането му с храната може да подобри неговата поносимост при някои пациенти. (1) За лечение на грип на възрастни и деца над 13 г. с КК над 60 ml/min се предписва в доза 75 mg/12 h в продължение на 5 дни. За профилактика на грип oseltamivir се прилага в ДД 75 mg в 1 прием, най-малко в продължение на 10 дни. Профилактиката трябва да започне до 48 h след контакта с грипна болни. Безопасността и ефективността на продукта е клинично доказана при ежедневното му приемане в ДД 75 mg в продължение на 6 седмици. (2) При възрастни и деца над 13 г. с КК от 30 до 60 ml/min за лечение на грип oseltamivir се приема в доза 30 mg/12 h 5 дни, а за профилактика – 30 mg/24 h в продължение на 10 дни. При КК от 10 до 30 ml/min за лечение на грип той се приема в доза 30 mg суспензия/24 h 5 дни, а за профилактика – 30 mg/48 h в продължение на 10 дни. При УЧФ ДД не трябва да се променя.

	(3) За лечение на грип при деца от 1 до 12 г. се използва суспензията Tamiflu с концентрация 12 mg/ml. Лечението е 5 дни и в зависимост от т.м. еднократните дози (които се приемат през 12 h), са: <15 kg – 30 mg; от 15.1 до 23 kg – 45 mg; от 23.1 до 40 kg – 60 mg; > 40.1 kg – 75 mg. По време на епидемия профилактично озелтамивир се приема 10 дни в същите еднократни дози в зависимост от възрастта на детето, но само един път дневно (профилактичната ДД е два пъти по-малка от лечебната ДД). (4) Препоръчаната ДД озелтамивир при деца от 0 до 12 мес. за лечение е 3 mg/kg/12 h в продължение на 10 дни, а за профилактика при контакт с грипно болни е 3 mg/kg/24 h в продължение на 10 дни.
Oxacillin*	Оралната ДД деца е от 50 до 100 mg/kg, разделени на 4 приема.
Paracetamol	(1) <i>Оралната ЕД</i> парацетамол за деца под 12 г. варира от 10 до 15 mg/kg. При необходимост тя може да се прилага през интервали не по-кратки от 4 h, като максималният брой приеми за едно денонощие е пет. На тези изисквания отговарят следните ЕД парацетамол (по FDA): деца от 0 до 3 мес. – 40 mg; от 4 до 11 мес. – 80 mg; от 1 до 2 г. – 120 mg; от 2 до 3 г. – 160 mg; от 4 до 5 г. – 240 mg; от 6 до 8 г. – 320 mg; от 9 до 10 г. – 400 mg; над 11 г. – 480 mg. МДД парацетамол орално за деца на 11 г. е 2,6 г. Парацетамолът не трябва да се прилага на деца по-дълго от 3 дни. <i>На доносени деца на възраст под 2 мес. и на недоносени деца под 3-месечна възраст парацетамол може да се прилага само по лекарско предписание.</i> (2) На деца с т.м. 30 kg (на около 11 г.) и подрастващи с т.м. под 50 kg парацетамол (<i>Perfalgan®</i>) се инфузира i.v. в доза 15 mg/kg 1–4 пъти на ден. МДД е 60 mg/kg, респ. 3 g. За деца с т.м. от 10 kg (на около 12 мес.) и до деца с т.м. под 33 kg (на около 10 г.) той се инфузира i.v. в доза 15 mg/kg (= 1,5 ml 1% разтвор/kg) 1–4 пъти на ден. МДД е 60 mg/kg, респ. 2 g.
Penicillamine	При деца началната ДД пенициламин не трябва да е по-ниска от 2,5 до 5 mg. Тя може да бъде повишавана постепенно през 4-седмични интервали за период от 90 до 180 дни. Обичайната ПД при деца варира от 15 до 20 mg дневно. <i>ДД се разделя на 3 до 4 еднакви ЕД.</i>
Pethidine	На деца петидин се инжектира мускулно или подкожно в доза от 0,5 до 2 mg/kg през интервали от 4–6 h.
Phenobarbital	(1) Като <i>седативно средство</i> – по 2 mg/kg/24 h орално или ректално, разделени в 3–4 приложения. (2) При <i>grand mal</i> – от 3 до 5 mg/kg pro dosi p.o. ТПК, с които се постига контрол на гърчовете при деца, е 15 mcg/ml. (3) При <i>status epilepticus</i> на деца фенobarбитал се въвежда бавно i.v. (за 10–15 min) в ДД 10–20 mg/kg. ПД е 1–6 mg/kg.
Phenytoin	(1) При <i>grand mal</i> и <i>психомоторни пристъпи</i> ДД варира от 5 до 7 mg/kg орално, приети еднократно или разделени в два приема. (2) При <i>status epilepticus</i> и <i>сериен гърчове</i> при деца над 12 г. фенитоин се въвежда венозно в начална доза 15 до 20 mg/kg т.м. Скоростта на i.v. инжектиране не трябва да превишава 50 mg phenytoin/min. Ако състоянието се овладее от тази начална доза, ПД трябва да е 6 mg/kg/24 h i.v. Ако епилептичният статус обаче персистира, след 10 до 30 min, може да се въведе i.v. последващи ЕД от 5 mg/kg до достигане на сумарна доза от 30 mg/kg. При деца от 2 до 12 г. фенитоин се въвежда венозно в доза от 15 до 20 mg/kg бавно в продължение на 30 min при скорост 25 mg/min.
Phytomenadione (Vitamin K₁)	(1) <i>Профилактично на новородени КА-VIT се прилага</i> в ДД 2 κ (= 2 mg фитоменадион) в един орален прием, съответно на първия ден след раждането, после в един ден в периода от третия до деия ден и след това в един ден между четвъртата и шестата седмица след раждането. (2) За <i>лечение</i> на кърмачета или на възрастни КА-VIT се дозира съобразно желаните терапевтичен ефект: а) За предотвратяване на малки кръвоизливи той се приема еднократно в доза 1 до 5 κ (респ. 1 до 5 mg). б) При средно тежки кръвотечения се приемат

	еднократно 5 до 10 к фитамендаион (респ. 5 до 10 mg).
Piperacillin	Въвежда се <i>венозно</i> . При новородени, бебета и деца до 12 г. се предписва в ДД от 100 до 200 mg/kg, а при деца над 12 г. – от 200 до 300 mg/kg. ДД се разделя на 4–6 приложения.
Praziquantel	(1) При <i>шистозомиаза</i> се прилага <i>орално</i> по 25 mg/8 само един ден. (2) При <i>клонорхиаза</i> и <i>описторхиаза</i> се назначава по 20 mg/8 h също в продължение на 1 ден. (3) При <i>чревни цестодози</i> , причинени от <i>Hymenolepis nana</i> , се назначава по 25 mg/kg еднократно <i>орално</i> , като след 7–10 дни лечението се повтаря, а при цестодози, причинени от <i>D. latum</i> , <i>T. saginata</i> или <i>T. solium</i> – по 10–20 mg/kg еднократно. Таблетките се поглъщат по време на хранене с малко течност без да се дъвчат.
Promethazine	При <i>гадене и повръщане</i> , свързано с кинетоза, на деца от 6 до 12 г. прометазин се прилага мускулно в да 12,5 mg.
Pyrantel*	При <i>аскаридоза</i> се назначава <i>еднократно</i> в доза 5–10 mg/kg. Приема се <i>орално</i> по време на хранене.
Pyrazinamide	Предписва се <i>орално</i> в доза от 15 до 30 mg/kg на ден, респ. 50 mg/kg три пъти седмично, или 75 mg/kg два пъти седмично.
Pyrimethamine	За <i>профилактика на хлороквин-резистентна малария, причинена от P. falciparum</i> , пириметаминът се прилага <i>орално</i> в доза 0,5 mg/kg/7 дни (МДД е 25 mg), като се започва 14 дни преди предстоящото пътуване. Тази дозировка отговаря на следните ЕД, приемани в един и същи ден 1 път седмично: за деца <4 г. – 6,25 mg; от 4 до 10 г. – 12,5 mg и >14 г. – 25 mg. Пириметаминовата профилактика трябва да продължи не само през целия престой в ендемичния на малария район, но още най-малко 6–10 седмици след като той бъде напуснат.
Quinidine (Chinidin®)	ДД е 15–60 mg/kg <i>орално</i> , разделена в 3 приема.
Ranitidine	(1) За лечение на активна пептична язва при деца ранитидин се прилага <i>орално</i> в ДД от 4 до 8 mg/kg, разделена в две ЕД. МДД е 300 mg, терапията продължава 28 дни. (2) При ГЕРБ ранитидин се прилага в ДД от 5 до 10 mg/kg, разделена на два орални приема.
Rifaximin	<i>Оралната</i> ДД за деца над 12 г. е 10–15 mg/kg, а от 3 до 12 г. – от 20 до 30 mg/kg. ДД се разделя на 3–4 приема.
Rifampicin	При <i>деца над 3 мес. и повече</i> рифампицин се прилага в ДД 10–20 mg/kg (средно 15 mg/kg), разделени в два приема през 12 h. В случай на недохранване се препоръчва ДД 10 mg/kg. ЕД се приема поне 1 h преди или 2 h след хранене.
Rimantadine	За <i>лечение на грип при деца</i> на възраст от 11 до 14 г. римантадин се предписва по 50 mg/8 h, а на деца от 7 до 10 г. – по 50 mg/12 h. Продължителността на терапията е 5 дни.
Ringer Lactat® (Hartmann)	Разтворът на Хартман се въвежда <i>венозно капково</i> в следните ориентировъчни дози: за деца с т.м. 2–10 kg – 125 ml; 10–40 kg – 350 ml; за <i>възрастни</i> (60 kg) – 700 ml. При <i>изгаряне</i> препаратът се прилага в доза 1,5 ml/kg, умножена по процента обгорената т.п., като се комбинира с 5% глюкоза.
Rocuronium	При <i>деца</i> се приготвя работен разтвор с концентрация 5 mg/ml. На деца до 1 г. рокуроният се инжектира в доза 0,3 mg/kg i.v., а над 1 г. – 0,6 mg/kg i.v. ПД е 0,1 mg/kg i.v.
Roxithromycin (от 5 до 8 mg/kg/24 h)	При <i>деца</i> с т.м. 12–23 kg се прилага <i>орално</i> в доза 50 mg/12 h, а при т.м. 24–40 kg – по 100 mg/12 h преди хранене.
Salbutamol	При деца над 2 г. се използва сироп в доза 1–2 mg <i>орално</i> 2–4 пъти на ден. Сиропите, съдържащи салбутамол, имат концентрация 0,04% и в 5 ml има 2 mg субстанция.
Somatropin	При недостатъчност на растежен хормон се препоръчва ДД от 25 до 35 mcg/kg соматропин подкожно до достигане на окончателния ръст. Терапията се прекатява след първата година лечение, ако индексът за стандартно отклонение на скоростта на растеж е под +1. Лечението се преустановява при скорост на растеж < 2 cm годишно и ако е необходимо потвърждение (ако костната възраст е > 14 г. за момичета или > 16 г. за момчета), което съответства на затварянето на епифизите.
Streptomycin*	ДД е 20 mg/kg <i>мускулно</i> в една или две приложения.

Sulfasalazine	При деца над 2-годишна възраст с colitis ulcerosa лечението започва с ДД от 40 до 60 mg/kg p.o., разделена на 3 до 6 еднакви ЕД. ПД варира от 20 до 30 mg/kg/24 h, разделена в 4 ЕД по време или след хранене с достатъчно количество течности.
Sulpiride	ДД е 5 mg/kg т.м. <i>орално или мускулно</i> , разделена в 2–3 ЕД.
Sultamicillin	(1) При повечето инфекции ДД султамицилин е 150 mg/kg (което съответства на 100 mg/kg ампицилин и 50 mg/kg сулбактам), разделени на 3 или 4 приложения (p.o., i.m., i.v.). (2) При новородени недоносени деца през първата седмица от живота ДД е 2 пъти по-ниска, разделена на 2 приложения.
Supradyn®	На деца над 12 г. се назначава в ДД 1 таблетка.
Teicoplanin	ДД е от 6 до 10 mg/kg i.m./i.v. в 1 приложение. МДД е 400 mg.
Terbinafine	ДД орална доза за деца с т.м. над 40 kg е 250 mg, от 20 до 40 kg – 125 mg и под 20 kg – 62,5 mg.
Thiopental	(1) Новородени: 4 mg/kg i.v. (2) Деца до 1 г.: 6 до 8 mg/kg i.v. (3) Деца над 1 г. (> 10 kg т.м.): 5 mg/kg i.v.
Tetracycline	<i>Орално</i> на деца над 12 г. се предписва в ДД 25–50 mg/kg (МДД е 1000 mg), разделена на 4 приема.
Thioridazine*	При деца с <i>нощен страх или упорито безсъние</i> се прилага <i>орално</i> в следните дози: новородени и кърмачета – по 1 до 2 mg/kg дневно, разделени в 3–4 приема; 2–7 г. – по 5 mg 2–3 пъти дневно; над 8 г. – по 5–10 mg 2–3 пъти на ден или 25 mg вечер преди лягане.
Tienam® (imipenem/cilastatin)	На деца над 3-мес. се прилага в доза 25 mg/kg/6 h под форма венозни инфузии с продължителност 60 min.
Tinidazole	При <i>трихомониаза</i> се приема <i>еднократно орално</i> от двамата партньори в доза от 50 до 75 mg/kg.
Tobramycin	ДД за <i>новородени</i> е 2–3 mg/kg, а за <i>по-големи деца</i> е от 3 до 5 mg/kg, разделени в 2–3 приложения i.m. (i.v.).
Tot'Hema® (50 mg Fe²⁺)	На бебета и по-големи деца се предписва <i>орално</i> в ДД от 5 до 10 mg/kg.
Tramadol	При деца над 12 мес. се прилага <i>орално или мускулно</i> по 1–2 mg/kg т.м. 1–4 пъти дневно.
Tropisetron	ДД за деца над 2 г. с т.м. под 25 kg е 0,2 mg/kg <i>венозно</i> .
Triamcinolone	На деца от 6 до 12 г. се предписва по 1 <i>инахалация</i> (= 55 mg триамцинолон) 3–4 пъти на ден в интервалите при <i>bronхиална астма</i> .
Tussirol®	На деца <i>от 6 до 14 г.</i> се предписва от ½ до 1 чаена лъжичка 2–3 пъти на ден.
Vancomycin	(1) Под форма на <i>венозна инфузия</i> на новородени до 7 дни се влива в доза 15 mg/kg/12 h; новородени от 8 до 30 дни – 15 mg/kg/8 h и деца над 1 мес. – 10 mg/kg/6 h. (2) <i>Орално</i> при псевдомембранозен колит ванкомицин се предписва в доза 10 mg/kg/6 h.
Valproic acid	(1) При деца с т.м. под 25 kg и при новородени валпроевата киселина се предписва <i>орално</i> в ДД 20–30 mg/kg, разделена в 2–3 приема. (2) За деца с т.м. над 25 kg началната ДД <i>орална</i> доза валпроева киселина е от 10 до 15 mg/kg. При необходимост ДД може постепенно да се повиши през интервали от 3–4 дни до 200 mg. МДД е 2500 mg. ДД се разделя на 2 или 3 <i>еднократни орални приема след хранене</i> .
Vibrocil® (0,25% Phenylephrine и 0,025% Dimetindene)	(1) <i>Капките за нос</i> се предписват на деца <i>от 1 до 6 г.</i> – 1 до 2 к във всяка ноздра 3–4 пъти на ден; <i>деца над 6 г.</i> – по 3–4 к във всяка ноздра 3–4 пъти дневно. (2) <i>Назалният аерозол</i> се прилага при деца <i>над 6 г.</i> по 1–2 впръсквания във всяка ноздра 3–4 пъти дневно. (3) С <i>назалния гел</i> се намазва носната лигавица 3–4 пъти дневно при деца над 6 г.

Xylometazoline	(1) Носни капки 0,05%. При деца от 2 до 5 г. ЕД е 1 до 2 к през интервал от 8 до 10 h (максимално 3 пъти дневно); при деца от 6 до 11 г. ЕД е 2 до 3 к през интервал от 8 до 10 h (максимално 3 пъти дневно). (2) Дозиращ назален спрей 0,05%. При деца от 2 до 6 г. във всяка ноздра се прави по 1 впръскване през 8 до 10 h; дозата за деца от 6 до 12 г. е 2 впръсквания 0,05% разтвор 2 до 3 пъти на ден. (3) Дозиращ назален 0,05% гел. При деца от 3 до 12 г. се прави по 1 впръскване във всяка ноздра през 8 до 10 h.
Zidovudine	При деца от 3 мес. до 12 г. се препоръчва ДД 360–480 mg/m ² .

ИМУНИЗАЦИОНЕН КАЛЕНДАР НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ* (в сила от 01.04.2010 г.)

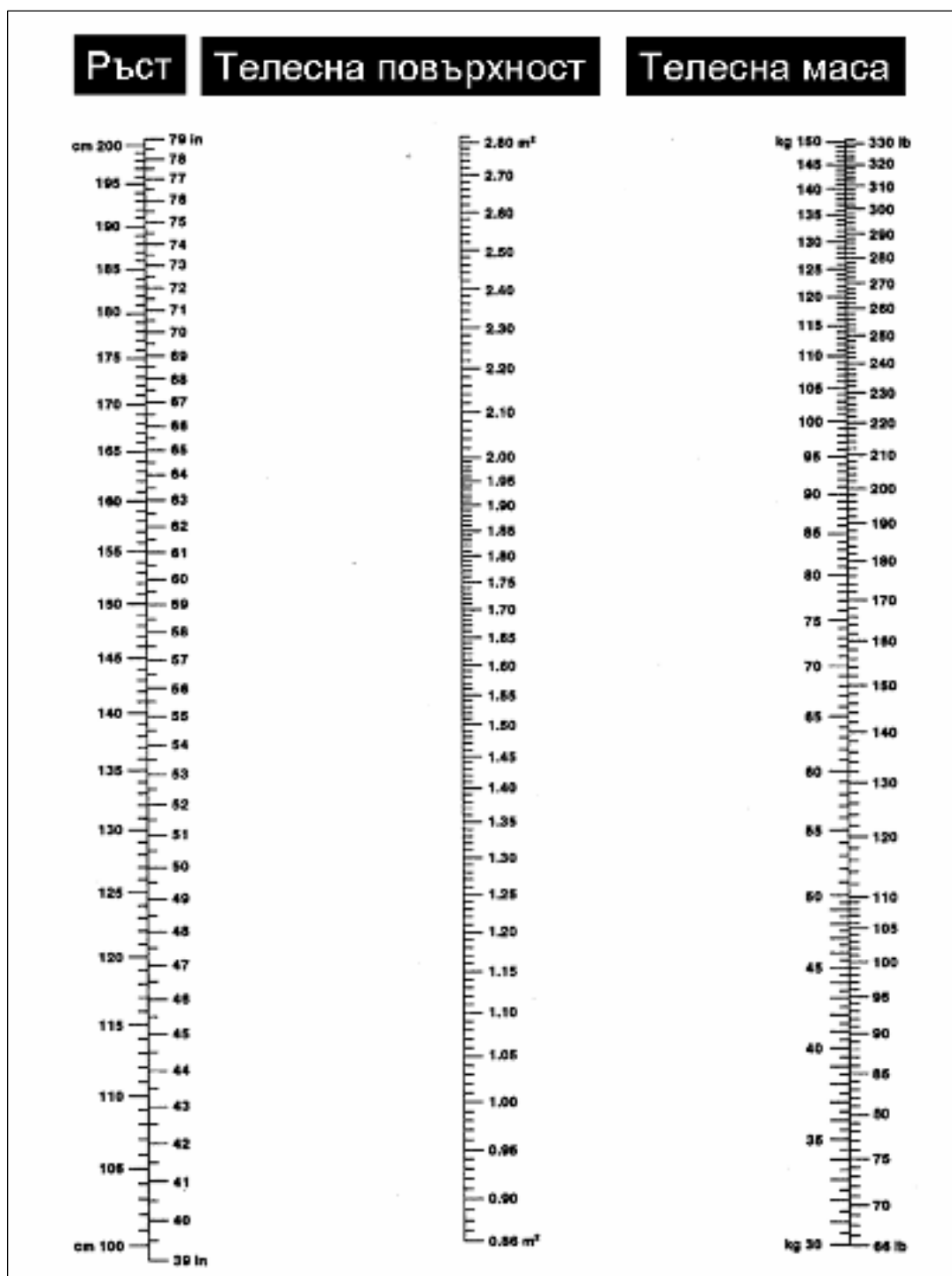
Възраст	Имунизация	Ваксина	Доза
Първите 24 h след раждането	Имунизация против хепатит тип В (I прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина Engerix	0,5 ml i. m.
От 48-ия час след раждането	Имунизация против туберкулоза	BCG vaccine	0,1 ml вътрекожно
Един месец	Имунизация против хепатит тип В (II прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина Engerix	0,5 ml i. m.
Два месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (I прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В Pentaxim	0,5 ml i. m.
Два месеца	Имунизация против Стрептококкус пневмоние (I прием)	Конюгирана пневмококова ваксина Synflorix	0,5 ml i. m.
Три месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (II прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В Pentaxim	0,5 ml i. m.
Три месеца	Имунизация против Стрептококкус пневмоние (II прием)	Конюгирана пневмококова ваксина Synflorix	0,5 ml i. m.
Четири месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (III прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В Pentaxim	0,5 ml i. m.
Четири месеца	Имунизация против Стрептококкус пневмоние (III прием)	Конюгирана пневмококова ваксина Synflorix	0,5 ml i. m.
Шест месеца	Имунизация против хепатит тип В (III прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина Engerix	0,5 ml i. m.
Седем месеца	Проверка за белег след БЦЖ имунизацията. На децата без белег се прави проба Манту (5 TU PPD) и отрицателните се имунизират.	BCG vaccine	0,1 ml вътрекожно
12-месеца (не по-рано от 6 мес. след 3-ия прием)	Първа реимунизация против Стрептококкус пневмоние (IV прием)	Конюгирана пневмококова ваксина Synflorix	0,5 ml i. m.
Тринадесет месеца	Имунизация против морбили, паротит и рубеола	Триваксина морбили-паротит-рубеола Priorix	0,5 ml s. c. или i. m.
Шестнадесет месеца (1 година и 4 месеца)	Първа реимунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (IV прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В	0,5 ml i. m.

		Pentaxim	
Шест години	Реимунизация против дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит	Комбинирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит Tetraxim	0,5 ml i. m.
Седем години	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG vaccine	0,1 ml вътрекожно
Единадесет години	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG vaccine	0,1 ml вътрекожно
Дванадесет години	Реимунизация против морбили, паротит и рубеола	Триваксина морбили-паротитрубеола Priorix	0,5 ml s. c. или i. m.
Дванадесет години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Tetadif	0,5 ml i. m.
Седемнадесет години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Tetadif	0,5 ml i. m.
Седемнадесет години	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG vaccine	0,1 ml вътрекожно
От 25-ата година през 10 г.	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Tetadif	0,5 ml i. m.

* От Ноември 2012 г. е въведена незадължителна безплатна ваксинация против HPV с Cervarix или Silgard по избор на родителите.

ТЕРПЕВТИЧНИ ПЛАЗМЕНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ЧЕСТО МОНИТОРИРАНИ ЛЕКАРСТВА

Лекарство	ТПП
Amikacin	20–30 mcg/ml
Carbamazepine	4–10 mcg/ml
Chinidine	2–6 mcg/ml
Ciclosporin	100 до 400 ng/ml
Digoxin	0,8–1,6 ng/ml
Disopyramide*	2–4 mcg/ml
Ethosuximide	40–100 mcg/ml
Flecainide	200–700 ng/ml
Gentamicin	4–10 mcg/ml
Lidocaine	1,5– 5 mcg/ml
Lithium*	0,4–1,0 mmol/l
Nortriptyline*	50–150 ng/ml
Phenobarbital	5–25 mcg/ml
Phenytoin	10–20 mcg/ml
Primidone*	8–12 mcg/ml
Procainamide*	3–14 mcg/ml
Theophylline	5–15 mcg/ml
Tobramycin	4–10 mcg/ml
Valproate sodium	30–100 mcg/ml



НОМОГРА ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА ТЕЛЕСНАТА ПОВЪРХНОСТ

Телесна повърхност в m² = (ръст в cm x т.м. в kg)/3600

ОСНОВНИ *IN VITRO* НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Препарат	Други лекарства	Резултат
Ампицилин	кисели или алкални разтвори	Инактивиране
Бензилпеницилин	витамин С и други кисели разтвори, витамини от група В, ванкомицин, амфотерицин, въглехидрати при рН >8, адреналин, ефедрин, 2% прокаин	Инактивиране; след 12 h преципитиране
Цефалоспорици	калциеви соли, тетрациклини, еритромицин, полимиксини	преципитиране
Ванкомицин	хепарин, бензилпеницилин, хидрокортизон, хлорамфеникол	преципитиране
Аминозиди	хидрокортизон	неразтворима утайка
Тетрациклини	лекарства и инфузионни разтвори, съдържащи Ca ²⁺ , Fe ²⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺ , бензилпеницилин, цефалоспорици, хлорамфеникол, полимиксини, хидрокортизон	образуване на нерезорбируеми хелатни комплекси, инактивиране, преципитиране
Хлорамфеникол	бензилпеницилин, тетрациклини, полимиксини, витамини от група В, хидрокортизон	преципитиране
Макролиди	витамини от група В, манитол	неразтворима утайка
Полимиксини	тетрациклини, хлорамфеникол, цефалоспорици, хидрокортизон	преципитиране
Амфотерицин В	бензилпеницилин, тетрациклини, аминогликозиди	преципитиране
В-комплекс	аминофилин	инактивиране
Витамин В ₁	витамин В ₁₂	инактивиране, усилване на алергичните реакции
Витамин В ₁	витамин В ₂	окисление на В ₁
Витамин В ₂	витамин В ₁₂	разрушаване на В ₂
Витамин В ₂	витамин С	Инактивиране
Витамин В ₆	витамин В ₁₂	разрушаване на В ₆
Витамин В ₁₂	витамин В ₁ , В ₂ , В ₆ , С, Е, Р (биофлавоноиди), фолиева киселина (В ₉)	разрушаване на витамините от кобалтовите йони
Витамин С	менадон, калциев пантотенат, витамин В ₂ и В ₁₂ , кофеин, натриев бензоат	инактивиране, разрушаване, образуване на утайка
Витамин Е	Витамин D	окисление на витамин Е
Дигоксин	натриев хидрогенкарбонат, аминофилин, кофеин, натриев бензоат	в алкална среда СГ се разрушават и напълно или частично се инактивират
Дигоксин	пеостигмин, папаверин, прокаин, атропин; витамините В ₁ , В ₂ и С	в кисела среда поради хидролиза на СГ активността им намалява
Хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин	рингеров разтвор, разтвори на карбонати и барбитурати	неразтворима утайка
Дифенхидрамин, Прометазин	натриев хидрогенкарбонат и други алкални разтвори	неразтворима утайка

РЕЦЕПТУРА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ

1. Рецептурни бланки и тяхната валидност

Рецептата (*receptum* – взето) е писмено нареждане на лекаря до фармацевта за приготвяне и отпускане на лекарства за определен пациент и представлява документ с медицинско, фармацевтично, финансово и юридическо значение. *Право да предписват лекарства имат всички правоспособни лекари и зъболекари, регистрирани лечебно заведение или работещи в такова заведение*¹.

Съгласно Наредба на МЗ № 4/04.2009 г. в рецептурните бланки трябва да се вписва УИН на лекаря или зъболекаря и номера на неговия телефон, а в специалните бланки се вписват още кода на неговата специалност и регистрационния номер на лечебното заведение, а също ЕГН на пациента. *Не се вписва ЕГН на лекаря*. Редица лекарства се закупуват без рецепта (ОТС – Over-The-Counter). Техният списък периодично се актуализира от ИАП (www.bda.bg).

❶ **Обикновени бели рецептурни бланки** (с валидност 6 мес.). Използват се за изписване на лекарства, непредизвикващи зависимост. На бели бланки може да се предпишат до 5 различни лекарствени продукта, респ. прескрипции, като тяхното общо количество трябва да осигури не повече от 7 до 10-дневно лечение при острите и 28–30 дни – при хроничните заболявания.

¹ Държавен вестник, бр. 10/02.02.2001 г.

❶ **Бланка на МЗ-НЗОК образец № 5** с валидност 15 дни. Представява документ за отпускане на напълно или частично платени лекарствени продукти от НЗОК. На тези бланки се предписват до 3 лекарства, осигуряващи фармакотерапия максимум за 30 дни.

От началото на м. юли 2009 г. бяха въведени **бланки МЗ-НЗОК образец № 5А с три идентични отрязъка** – съответно **А, В и С**. Те имат валидност съответно 15 дни за отрязък А, от 30 до 45 дни за отрязък В и от 60 до 75 дни – за отрязък С. По принцип за лечение на *остри заболявания* може да се предписват лекарства за фармакотерапия с продължителност до 10 дни, а на *хронични заболявания* до 90 дни. На тези бланки може да се предписват до 3 лекарства. По решени на НЗОК обаче някои антиастматични, сърдечно-съдови, психотропни, антидиабетични и други лекарства задължително се изписват на отделна (респ. самостоятелна) бланка.

В специална графа отляво на всяка прескрипция се изписва *петсимволният (буквено-цифров) код на предписаното лекарство*. Код имат само лекарствени продукти, за които НЗОК е сключила договор със съответните фармацевтични фирми, респ. лицензирани дистрибутори. В бланката се вписва още УИН (универсалния идентификационен номер) на лекаря, МКБ (кода на заболяването по международната класификация на болестите) и ЕГН на пациента.

На пациента се дават *два екземпляра* от всяка бланка, в които общо практикуващият лекар вписва и подпечатва предписаните лекарства в *"Рецептурна книжка на хронично болния"*. Бланките и рецептурната книжка болният представя на фармацевта в аптека, която е сключила договор с НЗОК. Съгласно решение на МС ръководството на НЗОК може да сключва периодично договори с дистрибутори само за продукти, включени в т. нар. **Позитивен лекарствен списък**, който също подлежи на периодична актуализация. В зависимост от **реда за предписване на лекарства**, които частично или изцяло се заплащат от НЗОК, се различават следните основни групи (в сила от 16.05.2003 г.): *I група* (с подгрупи А, В и С) включва лекарства, които се предписват по протокол от специалист – хирург, уролог, кардиолог, пулмолог, педиатър, невролог и др.; *II група* включва лекарства, които се предписват от общопрактикуващия лекар (GP), но само след *задължителна консултация със специалист*; *III група* включва лекарства, които се предписват по преценка на GP.

❷ **Зелени рецептурни бланки** на МЗ за *упойващи и психотропни вещества с валидност 7 дни*. Служат за предписване на лекарства от групата на барбитурати (напр. Phenobarbital), анксиолитици (Bromazepam, Diazepam и др.), които при продължително приложение могат да предизвикат зависимост. Всяка зелена бланка се издава в 3 еднакви екземпляра и се намира под *строг контрол* в продължение на 10 години. Изпълняват се в *специално лицензирани аптеки*.

❸ **Жълти рецептурни бланки** на МЗ за *упойващи и психотропни вещества с валидност 7 дни*. Различават се от зелените само по цвета си. Служат за предписване на опиоидни аналгетици (морфин, дихидрокодеин, петидин, фентанил и др.), предизвикващи сравнително по-бързо зависимост. Всяка жълта бланка се издава в 3 еднакви екземпляра и се намира под *строг контрол* в продължение на 10 години. Изпълнява се в *специално лицензирана аптека*. *Жълтите рецептурни бланки обикновено се предписват в онкодиспансерите въз основа на протокол, подписан от трима лекари. Подпечатаният в регистрацията на онкодиспансера протокол се прикрепя към здравния картон на пациента, издаден от съответния онкодиспансер въз основа на епикризите на болния. Издадената по този начин рецепта се изпълнява само в присъствие на личните карти на пациентите и обслужващото го лице, плюс личният здравен картон на болния, в който фармацевтът регистрира отпуснатите медикаменти. Предписаните от онкодиспансерите опиоидни аналгетици се реимбурсират изцяло от НЗОК. Ако обаче жълтата бланка не е издадена от онкодиспансер и се изпълнява в друга лицензирана аптека, стойността на лекарствата се заплаща.*

❹ **Бели бланки с една синя лента** на МЗ. Служат за предписване на скъпо струващи лекарства, заплащани от републиканския бюджет, а не от НЗОК.

2. Части на рецептата и съкращения

Основните части на класическата рецепта включват: ❶ **Inscriptio** – надпис. Съдържа съдържанието на лечебното заведение, името и фамилията на лекаря с неговия УИН (универсален идентификационен номер), селището и датата); ❷ **Praepositio** – предложение (изразява се със съкращението **"Rp"** или **"Rp.:"** и означава **"Recipe – Вземи!"**); ❸ **Praescriptio** – предписание (вж. по-долу); ❹ **Subscriptio** (технически указания за приготвяне и отпускане на лекарствени продукти, броя на лекарствени форми и/или опаковки); ❺ **Signatura** – означение (изразява се със съкращението **S.** – означа, респ. напиши, след което на български език се посочва начинът на прилагане на лекарството); ❻ **Nomen medici** – подпис на лекаря или зъболекаря и печат с неговия УИН (ако този номер не е посочен още първата част на рецептата) след фамилията на лекаря или зъболекаря. ❼ **Nomen aegroti** – име, възраст, адрес и домашен (или GSM) телефон на пациента. Когато *лекарят* предписва лекарства за себе си, вместо името на пациента той може да напише: *"Ad usum proprium"* (за собствена употреба) или *"Pro uso suo"* (за самия себе си). В някои случаи в горния десен ъгъл на рецептурната бланка лекарят пише *"Statim!"* (веднага), *"Cito!"* (бързо) или *"За дете на 6 мес."*. Означението *"Verte!"* (обърни!) или *"Vertatur"* (да се обърне) се поставя в долната част на рецептурната бланка, когато се налага да се изписват прескрипции и на обратната ѝ страна. В този случай подписът на лекаря и печатът се поставят след последната прескрипция.

В *предписанието* четливо се изписва търговското наименование на лекарството на латински език в родителен падеж. Ако фирмата производител е дала наименованието на лекарството на английски, респ. френски, испански или немски език, в предписанието се вписва това наименование. Лекарствата могат да бъдат предписвани и с техните международни наименования, но тази възможност е рядко срещана. Всяко наименование трябва да започва с главна буква и на нов ред. След наименованието се посочва дозата.

При предписване на дадено лекарство в *скоби под първото лекарство* може да се добави втори препарат за замяна, ако в аптеката нямат първия. Вторият препарат трябва да е от същата фармакологична, респ. анато-терапевтична

група. Дозите на лекарства се означават по системата SI, т.е. с цели числа, като се посочва мерната единица – g, mg и микрограм (**когато дозата на лекарството е изразена в микрограми, това изрично се пише, без всякакви съкращения – micrograms**). Между дозата и мерната единица се оставя един интервал. У нас вместо десетична точка все още се използва запетайка. Също така по традиция по-възрастните лекари често означават дозите на лекарствата в грамове, като не посочват мерната единица. Например: 10 g означават като 10,0; 1 g – 1,0; 1 dg – 0,1; 1 cg – 0,01 и 1 mg – 0,001.

Някои лекарства се дозират в *международни единици* (UI – unita internationalia или IU – international units, респ. в MUI – млн. международни единици, напр. бензилпеницилин), каликреининхибиторни единици (KIU) и др. Дозите на лекарства, предписани под форма на *разтвор*, се изразяват като концентрация в процент и обем в ml, респ. маса в g.

При изписване на готови лекарствени форми, представляващи *комбинации от няколко лекарства*, в повечето случаи не се означава тяхната доза, което обикновено не се отнася за комбинация от две противомикробни средства (напр. *Co-Trimoxazole 480 mg*), за комбинираните антихипертензивни лекарства (напр. *Co-Diovan 80 mg/12.5 mg*) и др.

Преобладаващият брой предписания са *официални* (от officina sanitatis – аптека). Те съдържат *готови лекарствени форми* (таблетки, разтвори, унгвенти и др.). Самата *лекарствена форма* може да бъде посочена още в предписанието (у нас по традиция тя по-често е посочва в субскрипцията) пред и след наименованието на лекарството. Например:

Rp./ Tab. Analgini 0,5 g

Rp./ Flac. (респ. Gran. или Susp.) Zinnati 125 mg/5 ml – 50 ml.

В случая с *препарата Zinnat „50 ml“* означава обемът суспензия, който се получава след суспензиране на *гранулитите*, съгласно указанията на фирмата производител и/или притежател на разрешението за употреба на съответния *лекарствен продукт*.

Сега сравнително рядко се предписват *магистрални предписания*. В тях лекарят (magister medicine) изброява едно под друго всички лекарства, включени в предписанието. Понякога в тези предписания той използва съкращенията *āā* (a partes aequales – *по равни части*) и *q.s.* (quantum satis – *колкото е необходимо*) или предлога *ad* (*до, към*).

Най-честите **съкращения в субскрипцията** са следните:

D. scat. № 1 in tab. (Da scatulam № 1 in tabulettis – Дай една кутийка, респ. опаковка, в таблетки.

D. scat. № 2 (Da scatulas № 2) – Дай две кутийки, респ. опаковки.

D. scat. II. – Дай две кутийки, респ. опаковки.

D. t. d. № 5 in amp. (Da tales doses № 5 in ampullis) – Дай такива дози на брой 5 в ампули.

D. flac. № 1. – Дай един флакон.

D. tub. № 1. (Da tubam № 1) – Дай 1 тубичка, напр. унгвент, крем или желе.

M. f. pulv. (Misce fiat pulvis) – Смеси да стане прах.

M. D. (Misce. Da.) – Смеси. Дай.

След *сигнатурата* в *класическите бели рецептурни бланки* се поставя знак (#) за разделяне на предписаниите една от друга.

Особености, отнасящи се за рецептурните бланки на НЗОК:

1. *Лекарствената форма* се вписва в предписанието след името на лекарството и пред неговата доза, като се отделя със запетайка.
2. Броят на предписаните опаковки в субскрипцията се посочва с арабска цифра (последвана с изписване с букви, поставени в скоби).
3. Точно под съкращението „S.“ се пише: „За: 30 (тридесет) дни“ (ако дните са по-малко, това съответно се вписва).

Примерна официална предписка според изискванията на НЗОК:

Rp./ Concor, film-coated tablets, 5 mg

D. 1 (една) оп.

S. По 1 таблетка сутрин (много колеги пишат само „1 x1“).

За: 30 (тридесет) дни.

3. Лекарствени форми

Лекарствената форма е удобно за приложение състояние, придадено на лекарството с цел постигане на желания ефект (лечебен, профилактичен, диагностичен или промяна на физиологична функция). Едно и също лекарство може да има няколко лекарствени форми, прилагани по различен начин например глицерилтринитрат (лингвети, TTS, разтвори за i.v. инфузия).

Лекарственият препарат е конкретното лекарство в съответната форма (напр. таблетки Аспирин, разтвор на Нивалин, мехлем Флуцинар). Препаратите в зависимост от очистеността им от баластни вещества се разделят на: *галенови* (създадени преди близо 2000 г. – тинктури, екстракти, сиропи, спиртове, ароматни води, инфузи, декокти,

чайове), максимално очистени фитопрепарати (наричани често неогаленови), *специалитети* (съдържат едно или повече чисти химически съединения) и *биопрепарати* (ваксини, имуноглобулини, серуми, МАВ-лекарства и др.).

Лекарственият продукт е всъщност препаратът, поставен в опаковка (блистер, кутийка, туба, ампула, флакон, бутилка (bottle), инфузионен сак, саше, капсула) плюс листовка, предназначена за пациента. В последните години съществува тенденция да се отрича понятието лекарствен препарат. *В действителност пациентът купува лекарствен продукт, но на него му се прилага или той приема лекарствен препарат.*

3.1. Твърди лекарствени форми

● **Таблетка** (tabletta, -ae, tablet) – дозирана лекарствена форма, получена чрез пресоване на съдържащите се в нея лекарствени и помощни вещества. Различават се таблетки за орално и парентерално приложение. Някои таблетки имат една или повече бразди, което позволява разделянето им на две или повече еднакви части (дозы), напр. Sintrom®. Таблетката съдържа лекарствено вещество и помощни вещества. Общото количество на лекарството и помощните вещества в таблетката най-често варира от 100 до 1000 mg като количеството на активната субстанция обикновено варира от 0,5 до 500 mg. Различават се няколко основни групи помощни вещества: лубриканти, дезинтегранти, свързващи и гранулиращи вещества, и дилуенти. *Лубрикантите* (lubricants) се прибавят в процеса на производство за постигане на *гладка повърхност* на таблетката (например магнезиев стеарат). *Дилуентите* (diluent или fillers) като глюкоза, лактоза, натриев хлорид и калциев сулфат увеличават *големината на таблетката* и придават достатъчния за лесното ѝ хващане и преглъщане обем. *Свързващите вещества* (желатин, глюкоза) и *гранулиращите вещества* (арабска гума) свързват съставките на таблетката. *Дезинтегриращите вещества* (disintegrants) улесняват разтварянето на таблетката (например какаово масло, натриев бикарбонат, нишесте). ▼ *Обикновените бели таблетки* отстъпват на по-нови таблетни форми с редица предимства. ▼ *Лингветите* (linguetae) и *букалните таблетки* (tablettae buccales – buccal tablets) са подходящи, когато е нужен *бърз ефект*. Лингветите (напр. Nitrocor®, Nitroglycerin®) се поставят под езика, а булакните таблетки – между бузата и зъбната редица. И с двата вида таблетки се избягва бързото метаболизиране на лекарството при първото му преминаване през черния дроб. ▼ *Дъвчащите таблетки* (chewing tablets) като Aspirin Protect®, Immunocomplex®, Zente® и други също осигуряват значителна първоначална сублингвална резорбция на активното вещество. Съществуват т. нар. flash-tablets (напр. Rapidol® – парацетамол) с много бързо действие, които се смучат без да се дъвчат. ▼ *Диспергибилните* (диспергиращи се) таблетките, като антибиотикът Duomox® (Amoxiiclin), могат да се поглъщат цели или да се приемат като предварително се разтворят в чаша с 50–100 ml вода, разбъркат се добре и след това се поглъщат. Съществуват и орално диспергиращи се таблетки (ODT). Те се поставят върху езика и се изчаква да се разтворят, след което се поглъщат, без или с вода според предпочитанията на пациента. ▼ *Филмираните таблетки* (film-tablettae, респ. film-coated tablets) имат лаково покритие, повишаващо устойчивостта им към светлина, топлина и влага. ▼ *Ентеросолвентните таблетки* (tablettae enterosolventes) се разпадат в алкалната среда на червата, защото съдържат лекарства, дразнещи стомашната лигавица или разрушаващи се от стомашния сок. ▼ Към *депо-таблетките* (depot-tablettae) се отнасят ретардните (напр. Isodinit retard®) и SR (sustained release) таблетките с удължено освобождаване на активното вещество (напр. Isoptin SR® и Tertensif SR®), MR (modified release) таблетките с модифицирано (също удължено) освобождаване на лекарствената форма (напр. Preductal MR®) и OCAS-таблетките (орално контролирана абсорбционна система, напр. Omnic®). С тях се постига забавена и относително постоянна (платовидна) стомашно-чревна резорбция на лекарствата и поддържане на ТПК продължително време (12–24 h). При препарата Omnic Tocas® (Tamsulosin – орално контролирана абсорбционна система) уроселективният α_{1A} -блокатор тамсулозин, ефективен при ДХП, е включен в матрикс, представляващ гел, който съдържа своя собствена водна среда, осигуряваща равномерна резорбция дори в колоната, където количеството на водата е най-ниско, а резорбцията – най-слаба. ▼ *Ефervesцентните таблетки* (tablettae effervescentes, effervescent tablets) се поставят предварително в чаша със 150–200 ml вода. Изчаква се те да се разпаднат, при което се освобождава въглероден диоксид, ускоряващ резорбцията на лекарството и улесняващ приемането му. ▼ *Таблетките за смучене* (пастили, compressed lozenge) се оставят в устната кухина до пълното им разтапяне. В такава таблетна форма се предписват стоматоантисептиците и фарингеални антисептици (Efisol®, Neo-angin®, Septotele® и др.). ▼ *Таблетките за парентерално приложение* най-често са вагинални и имплантационни (implantation tablets).

● **Дражета** (dragées, респ. sugar-coated tablets) – филмирана дозирана лекарствена форма за орално приемане, получена чрез *многократно наслояване на помощни вещества* (захар, какао, лакове). Могат да се разглеждат като подвид на филмираните таблетки. На пациенти със захарен диабет не се предписват.

● **Капсули** (capsulae, -orum, capsules) – обвивки за дозирани прахообразни, гранулирани или течни лекарства, които най-често са горчиви или оцветяват зъбите. Предписват се орално. ▼ *Желатинови капсули*. Различават се меки, или еластични (capsulae gelatinosae molles s. elasticae; soft capsules), твърди с капаче (capsulae gelatinosae operculatae; hard capsules) и други желатинови капсули. В еластични капсули (наричани още перли) се изписват мастноразтворими витамини и рициново масло. Капсулите с капаче обикновено съдържат антибиотици. В прескрипциите обикновено не се посочва видът на капсулите. ▼ *Нишестените капсули* (capsulae amyloseae, cahet tablets) се използват рядко. ▼ Някои лекарства за лечение на бронхиална астма се произвеждат под форма на *инхалационни капсули* (inhalation vapour capsules).

● **Прахове** (pulveres, powders) се прилагат орално или външно. Според *състава* се различават прости (съдържащи едно лекарство) и сложни прахове. Според *начина на дозиране* праховете за *р.о. приложение* могат да бъдат *разделени* (на 1 прием се приема 1 прах) и *неразделени* (на 1 прием се приема част от общото количество). *Прахове за външно приложение* могат да бъдат: pulvis adpersorius (прах за посипване, или пудра), pulvis insufflatorius (прах за вдихване), pulvis dentifricus (зъбен прах). При изписване в прахове на силно действащи лекарства в еднократни

доза, по-малки от 100 mg, се приготвят смеси с млечна захар в съотношение 1:10 или 1:100. Някои лекарствени смеси се втечняват и не трябва да се комбинират в състава на сложни прахове.

❶ **Гранулите** (granulae, -orum, granules) служат за приготвяне на суспензии, използвани обикновено в педиатричната практика при предписване на някои антибиотици. Под форма на гранули ("сухи сиропи") лекарствата имат много по-голяма трайност в сравнение с приготвените от тях суспензии.

❷ **Сборът** (species, -ei) съдържа изсушени растителни дроги, нарязани ситно или стрити на прах. От сборове при домашни условия се приготвят *билкови чайове* (herbal teas) за орална или външна употреба. Често използван е *чайът на известния наш уролог проф. д-р Ст. Ламбрев*. Този чай притежава диуретичен, хемостатичен и противовъзпалителен ефект и се прилага като помощно средство при *хронични цистит, простатит, ДХП и др.* Напоследък се увеличава броят на *разтворимите билкови чайове* (instant herbal teas).

❸ **Сашета** (sachets) са непроницаеми обвивки по-често за твърди, но също за меки дозирани лекарствени форми. Те съдържат често конвенционални или ефервесцентни прахове, гранули или таблетки (напр. Alka Seltzer – таблетки по 324 mg) и дори мази (гелове, кремове и други за външна апликация). Когато сашетата съдържат твърди лекарствени форми, тяхното съдържимо се разтваря в 150–200 ml вода, преди да се изпие, напр. Fervex® и Smecta®.

❹ **Хапчетата** (pilulae, -orum, pills) се изписват изключително рядко като магистрални прескрипции. Представяват остаряла дозирана сферична лекарствена форма с маса 100–500 mg. Като помощни вещества (excipients) се използват нишесте, млечна захар, каолин, гъсти растителни екстракти и захарен сироп, чието количество се означава с q.s.

Rp./ Nitrocori 0,5 mg (или 500 micrograms)

Da scatulam № 1 in linguettis.

Signa. По 1 лингвета под езика.

#

Rp./ Trichomonacidi 500 mg

D. scat. № 1 in tab. vagin.

S. По 1 табл. вагинално вечер.

#

Rp./ Lexotani 3 mg

D.t.d. № 1 in tabl.

S. По 1 табл. през 2–3 дни вечер 30 минути преди лягане (*на зелена бланка*).

#

Rp./ Levofloxacini 500 mg

D. t. D. № 10 in film-tabl.

S. По 1 таблетка на ден в продължение на 10 дни.

#

Rp./ Ciprofloxacini 500 mg

Da tales doses № 10 in film-tabulettis.

(печн. Da tales doses № 10 in film-coated tablets)

S. По 1 таблетка през 12 часа пет дни.

#

Rp./ Aspirini 500 mg

Da scatulas № 2 in tabulettis.

Scribe. По 1 таблетка 1–3 пъти на ден след хранене.

#

Rp./ Lodoz 5 mg/6,25 mg

D. scat № 1 in film-coated tabl.

S. По 1 таблетка на ден сутрин.

(Всяка таблетка съдържа: 5 mg бизопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид)

#

Rp./ Allergosani 25 mg

D. scat. № 1 in drag.

(печн. Da scatulam № 1 in sugar-coated tablets)

S. По 3 x 1 таблетка на ден.

#

Rp./ Amoxicillini 500 mg

Da scatulas № 2 in capsulis.

Signa. По 1 капсула на 6 часа пет дни.

#

Rp./ Azatril 250 mg

D. scat. № 1 in caps.

S. I ден – 500 mg в 1 прием; от II до V ден – по 250 mg на ден.

#

Rp./ Tab. Biseptoli 480 mg

D. scat. № 1 in tabl.

S. По 2 табл./12 часа пет дни.

#

Rp./ Pulv. Natrii hydrocarbonatis 50 g

D. S. По половин чаена лъжичка 3–4 пъти дневно (прост неразделен прах).

#

Rp./ Coffeini Natrii benzoatis 0,05 (респ. 50 mg)

Codeini phosphatis 0,01 (респ. 10 mg)

Analgin 0,50 (респ. 500 mg)

M. f. pulv. D. t. d. № 20.

S. По 1 прах 3 пъти дневно (сложен разделен прах).

#

Rp./ Pulv. Smecta 3 g

D. scat. № 1 in sachets.

S. По 1 саше 3 пъти на ден. Съдържимото на 1 саше се суспензира в 100 мл вода.

#

Rp./ Flor. Tiliae

Flor. Chamomillae

Hb. Thymi āā 30 g

M.D.S. 1 суп. лъж. дрога се залива с 300 мл вряща вода (доза за 1 ден). След изстиване се прави гаргара 3–4 пъти на ден (при стоматити, ангина, фарингит).

#

Rp./ Fr. Cynosbati

Fr. Juniperi

Fol. Betulae āā 20 g

Hb. Equiseti

Rad. Rubiae āā 40 g

M.D.S. 1 суп. лъж. дрога се вари в 200 мл вода 15 мин. Пие се 3 x 2 суп. лъж. на ден (при фосфатна литиаза).

3.2. Течни лекарствени форми

❶ **Разтворът** (solutio, -onis) съдържа едно лекарство и един разтворител. Разтворите са бистри прозрачни течности за орално, външно или инжекционно приложение. Изписват се в съкратена и несъкратена форма. Разтворите, подобно на микстурите, капките, инфузите, декоктите, емулсиите и суспензиите са неразделени лекарствени форми. За изчисляването на еднократната доза на лекарството е необходимо да се знае, че 1 суп. лъж. воден разтвор има маса 15 g, а една чаена – 5 g. При изписване на разтворите в съкратена форма дозата на лекарството се означава като концентрация в процент и маса на разтвора в g, респ. обем в ml. *Процентната концентрация на разтвора показва колко грама лекарство има в 100 ml, респ. 100 g разтвор.* Пред наименованието на лекарството се пише Sol. (Solutionis). Когато разтворителят е вода, той не се означава. Официалните разтвори и микстури се изписват само в съкратена форма. Опаковката им е стъклен или пластмасов флакон.

❷ **Миксурата** (mixtura, -ae) съдържа поне 3 съставки. Получава се при разтваряне или смесване на няколко лекарства в различни течни основи (вода, спирт, глицерин). Понякога в микстури се включват инфузи, декокти, тинктури. За разлика от разтворите миксурите могат да бъдат мътни и да съдържат утайка. В този случай преди употреба се разклащат (mixturae agitandae). Обикновено миксурите се прилагат орално или външно. Изчисляването на еднократните дози за всяко лекарство, включено в тях, се извършва както при разтворите. Общото количество на миксурите, подобно на това на разтворите, е 150–300 g (т.е. 10–20 суп. лъж.) за възрастни и 100 g (= 20 чаени лъжички) – за деца. Сиропът, който при миксурите за орално приложение се добавя като Remedium corrigens (коригиращо вкуса лекарство), при възрастни е 20%, а при деца – 30% от общото им количество.

❸ **Капките** (guttae, drops) съдържат силно действащи лекарства. Предписват се в количество от 10 до 30 g. Трябва да се съхраняват на недостъпно за деца място. Назначават се орално или външно – напр. в носа (nasal drops), очите (eye drops, collyrium), външния слухов проход (ear drops). Според състава им могат да бъдат разтвори, микстури, тинктури. В 1 g воден разтвор има 20 к. Ориентировъчно 1 g масло съдържа 40 к, 1 g спирт – 60 к и 1 g етер – 80 к. *Официалните капки имат годност до 30 дни след отваряне на флакона.*

❹ **Слуз** (mucilago, -inis). Слузите намаляват местния дразнещ ефект на някои лекарства (напр. излезлия от употреба хипнотик хлоралхидрат). Получават се чрез разтваряне на слузни вещества от растителен произход или чрез извличане на такива вещества от растителни източници, като Radix Althaeae, Gummi arabicum, Amylum.

❺ **Линиментът** (linimentum, -i) е гъста, вискозна течност за външно приложение. Съдържа прозрачни смеси на взаимно разтворими вещества, желеобразни смеси, емулсии или суспензии. Много ревулзивни средства са линименти.

❻ **Емулсията** (emulsio, -onis, emulsion) е течна, млекоподобна, грубодисперсна система. Съдържа две или повече неразтворими една в друга течни фази. Хомогенността ѝ се поддържа с прах от арабска гума, глицерин, полисорбати или ултразвук. *Арабската гума* се произвежда от втвърдения сок, извлечан от сенегалската акация в Сенегал, Судан и Сомалия. Представлява смес от полизахариди и гликопротеини, използвани често в хранителната индустрия като стабилизатор под номер Е414. Тя се използва още в печатането, производството на бои, лепило, козметика и различни индустриални продукти. *Полисорбатите* (Tween 20, 40, 60 и 80) са клас емулгатори, използвани в козметиката (поддържат стабилността на етеричните масла в неразтворими във вода продукти) и във фармацевтичната индустрия.

❼ **Суспензията** (suspensio, -onis) е *макрохетерогенна дисперсна система на твърди, неразтворими в течна среда лекарства*. Суспензиите обикновено се предписват орално или външно. От гранулирани форми (гранулати) на някои

лекарства (амоксацилин, цефуроксим и други антибиотици) се приготвят суспензии за орално приемане, предназначени за деца. Отначало флаконът (респ. бутилката – bottle) се разклаща, за да се размесят сухите гранули, след което капачката се отвива. Гранулите във флакона се заливат с преварена и охладена вода до *маркировачната линия* на флакона и капачката се затваря плътно. Флаконът се обръща с капачката надолу и се разклаща интензивно в продължение на поне 2 min. След това флаконът се обръща в нормално положение и отново силно се разклаща. Преди всяка употреба флаконът се разклаща за хомогенизиране на суспензията. След приготвяне на суспензията препаратът има срок на годност от 10 до 14 дни, съхраняван в хладилник при температура от 2 до 8 °С.

❶ **Запарка** (infusum, -i) и **отвара** (decoctum, -i). Представяват *водни извлеци от растителни дроги*. Инфузите, които се получават от по-нежни дроги, се варят на водна баня 15 min, а декоктите – 30 min. Инфузите се прецеждат, след като изстинат, а декоктите – докато са горещи. Трайността на запарките и отварите е малка. Те често се включват в състава на различни микстури. Съотношението между drogата и водата се изразява с дроб, числителят на която означава количеството суха droga в грамове, а знаменателят – количеството вода, с която се залива drogата. В зависимост от активността на drogата съотношението droga/вода варира от 1:10 до 1:400.

❷ **Инжекционни лекарствени форми**. Представяват стерилни водни или маслени разтвори, суспензии, емулсии. ▼ *Готовите инжекционни форми* се изписват в ампули (ampulla, -ae), флакони, банки за инфузия (направени от неутрално стъкло), картриджи (cartridges – пълнители или патрони, напр. повечето инсулини), карпули (carpules – патрони, напр. местни анестетици за стоматологичната практика) и предварително напълнени спринцовки (pre-filled syringes) с игли (injection needles) – напр. нискомолекулни хепарини, интерферони и противогрипни ваксини. ▼ Лекарства, чиито разтвори са нестабилни (някои антибиотици, ГКС и др.), се изписват в т. нар. *“сухи” ампули или флакони*, съдържащи прахообразна субстанция и лиофилизат, които се разтварят по стерилен начин *ex tempore* (непосредствено преди употреба). ▼ Днес рядко се изписват *течни лекарствени форми за инжектиране, приготвени в аптеката* по магистрални прескрипции. ▼ Най-често инжекционните разтвори се прилагат венозно (i.v.), венозно капково (респ. с помощта на инфузионна или перфузионна помпа), мускулно (i.m.) и подкожно (s.c.). *Хипертоничните водни разтвори се инжектират само венозно – бавно струйно или капково*. ▼ Лекарства, представляващи маслени разтвори, суспензии или емулсии, се прилагат мускулно и по-рядко – подкожно. Напоследък са получени фини стабилни маслени емулсии за i.v. капково въвеждане при необходимост от парентерално хранене (напр. Intralipid® и Lipofundin®).

Rp./ Natrii citratis 6 g
Aquae Menthae ad 150 g
M. D. S. По 1 супена лъжица 3 пъти на ден.
#

Rp./ Sol. Natrii citratis 4% 50 g
D. S. 3 x 1 суп. лъж. на ден.
#

Rp./ T-rae Adonidis vernalis
T-rae Crataegi
T-rae Valerianae āā 10 ml
M. D. S. 3 x 15 капки дневно.
#

Rp./ Infusi radices Primulae 6,0/180,0
Ephedri hydrochloridi 0,3
Liquoris Ammonii anisati
Natrii benzoatis āā 3,0
Sirupi Althaeae ad 225,0
M. D. S. 3 x 1 супена лъжица на ден.
#

Rp./ T-rae Valerianae 20 ml
D. S. 3 x 20 капки дневно.
#

Rp./ Sol. Xylopharmi 0,1% 10 ml
D. flac. № 1.
S. По 2–3 капки в носа 3 пъти дневно.
#

Rp./ Furotalgini 5 ml
D. S. По 5 капки 3–4 пъти на ден в болното ухо.
#

Rp./ Sol. Iodi spirituosae 5% 50 g
(T-rae Jodi 50 g)
D. flac. № 1.
S. За антисептична обработка.
#

Rp./ Sol. Argenti nitratis 1% 10 ml
D. S. По 1 к в очите на новороденото, след което веднага се прави промивка с физ. разтвор.
#

Rp./ Decocti rad. Althaeae 10,0/200,0

D. S. По 1 супена лъжица 4–5 пъти дневно.

#

Rp./ Emuls. olei Ricini 10% 100 g

D. S. Да се изпие наведнъж.

#

Rp./ Sol. Nivalini 0,25% 1 ml

(респ. Sol. Nivalini 2,5 mg/1 ml)

D. t. d. № 20 in amp.

S. По 1 мл подкожно на ден.

#

Rp./ Sol. Lydoli 100 mg/2 ml

Da tales doses III in ampullis.

S. По 1 мл мускулно (*на жълта бланка*).

#

Rp./ Flac. Zinnati 125 mg/5 ml – 50 ml

(респ. Granulorum Zinnati 125 mg/5 ml – 50 ml)

(респ. Susp. Zinnati 125 mg/5 ml – 50 ml)

D. S. По 2 мл през 12 часа 5 дни (*за дете с т. м. 10 кг*).

ДД е 10 mg/kg т. м., разделена в два орални приема. Гранулите във флакона се заливат с преварена и охладена вода до маркировачната линия на флакона. Преди всяка употреба флаконът се разклаща. Получава се суспензия с концентрация 125 mg/5 ml. В предписанието е важно да се посочи пълната курсова доза, защото Zinnat се отпуска още в две лекарствени форми: Zinnat 250 mg/5 ml – 50 ml и 250 mg/5 ml – 100 ml и трябва да се уточни коя от трите лекарствени форми се предписва.

#

Rp./ Gran. Cefzili 125 mg/5 ml – 60 ml

(респ. Suspensionis Cefzili 125 mg/5 – 60 ml)

D. flac. № 1.

S. По 5 мл през 12 часа (*за дете с т. м. 10 кг*) в продължение на 5 дни.

ДД варира от 10 до 20 mg/kg т. м., разделена в два орални приема. Гранулите във флакона се заливат с преварена и охладена вода до маркировачната линия на флакона. Получава се суспензия с концентрация 125 mg/5 ml. Преди всяка употреба флаконът се разклаща.

#

Rp./ Fraxiparini 0.3 ml

D. t. d. № 10 in pre-filled syringes.

S. По 0.3 мл на ден подкожно в умбиликалната област в продължение на 7–14 дни.

3.3. Полутвърди (меки) лекарствени форми

❶ **Мехлемът** (unguentum, -i, ointment) е неразделена лекарствена форма за външно приложение с мека консистенция. Съдържа основа (vehiculum) и прахообразни вещества < 25% (по Eur. Ph.), равномерно разпределени в нея. Има мастни, мастоподобни, въглеродородни, хидрофилни, емулсионни, абсорбционни и други мазеви основи. Включването на *диметилсулфоксид* в мазевата основа повишава проникването на ГКС в дълбочина на дермата. Според начина на приложение се различават unguentum dermaticum, ophthalmicum, nasale, haemorrhoidale (с апликатори към опаковката за целия лечебен курс), gingivale и др. Официналните унгенти се изписват в тубички, а магистралните – в несъкратена форма.

❷ **Желето** (gel) има хидрогелна основа и *прониква добре* през кожата и лигавиците. Различават се дермален, назален, орален, гингивален, оромукозален, очен, ушен, уретрален, ендоцервикален, ректален и други гелове, които се отпускат в туби или сашета.

❸ **Кремовете** (crèmes, creams) се различават от унгентите по това, че *съдържат значителна водна фаза*. След прилагане върху кожата тази фаза се изпарява, което предизвиква охлаждане (cold cream). В сравнение с унгентите кремовете *проникват по-дълбоко*. Съществуват дермални, ректални, вагинални и други кремове. Вагиналните кремове се отпускат с индивидуални апликатори (напр. за лечение на микози или като спермициди). Изписват се в туби (като неразделена форма), а някои в сашета (като ЕД – например Imiquimod).

❹ **Пастата** (pasta, -ae, paste) има по-гъста в сравнение с унгентите консистенция, защото съдържа над 25% прахообразни вещества. Резорбира се по-трудно, но се задържа по-дълго време върху кожата. Съществуват кожни и зъбни паста. Различават се хигиенни, профилактични, лечебни, девитализиращи пулпата и други зъбни паста (toothpastes).

❺ **Свещичка** (suppositorium, -i, suppository) – твърда при стайна температура и стопяваща се при температурата на тялото дозирана лекарствена форма. Най-често се използват свещички за анално (suppositoria rectalia), по-рядко – за вагинално (suppositoria vaginalia) и най-рядко за уретрално (bacilli) приложение. Като *вехикулум* свещичките съдържат *Butyrum Cacao* (с точка на топене 30–34 °C), желатиноглицеринова основа, сапуноглицеринова основа и др. Ако в една магистрална прескрипция не е посочен вехикулумът, се използва какаово масло. Магистралните свещички се приготвят

ръчно в аптеките чрез изливане в специални форми и последващо пресоване. При анално приложение на свещичките се постига локален или резорбтивен ефект, като в последния случай се заобикаля черният дроб.

❶ **Пластир** (emplastrum, -i). *Класическите пластири*, напр. Charta Sinapis® и други, се използват предимно като ревулзанти. През последните години се въвеждат трансдермални терапевтични системи (TTS) с *контролирано освобождаване на включените в тях лекарства*. С тях се постига равномерна перкутанна резорбция и продължителен ефект. Препаратът Nicotinell® TTS се използва за облекчаване на никотиновата абстиненция. При пластирите, съдържащи глицерилтринитрат (Deponit® TTS, Nitroderm® TTS), антистенокардният ефект продължава 24 h, а при тези, съдържащи фентанил, аналгезията продължава 72 h. Значително облекчение на климактеричната симптоматика се получава при използване на TTS, съдържащи женски полови хормони (напр. Algogesics® TTS Climara® TTS, Estraderm® TTS).

❷ **Пластинка** (plaque, discus). Някои лекарства се произвеждат под форма на протективни дискове (съдържащи унгвент със салицилова киселина) за лечение на мазоли или очни пластинки (съдържащи антибактериални средства) за лечение на конюнктивити.

❸ **Пяна** (foam). Някои противомикробни (напр. Gentamicin), спермицидни и други лекарства се произвеждат под форма на пяна за външна апликация – дермална, вагинална (vaginal foam) и др.

❹ **Тъканните лепила** (sealants) се използват в хирургията (напр. Gluetiss®). ❺ **Меки лекарствени форми са също лечебните дъвки** – medicated chewing gum (напр. Nicorette mint® за лечение на табакизъм), **червилата** и някои други козметични продукти.

Rp./ Acidi salicylici 2 g

Acidi benzoici 4 g

Vaselini ad 24 g

M. f. unguentum.

D. S. За мазане на пръстите на краката вечер.

#

Rp./ Crème Lamisili 1% 15 g

Da tubam № 1.

S. За намазване 2 пъти на ден в продължение на 1 седмица

#

Rp./ Crème Flucinari 15 g

D. S. Външно (за лечение на екзема).

#

Rp./ Troxevasini gel 2% 40 g

D. tub. № 1.

S. За втриване в кожата на подбедрицата 2 пъти на ден.

#

Rp./ Zinci oxydi

Amyli aa 25 g

Vaselini 50 g

M. f. pasta.

D. S. Външно (при изгаряне).

#

Rp./ Supp. Ultraproct

D. scat № 1.

S. По 1 свещичка в ануса 1–3 пъти дневно (при хемороиди).

#

Rp./ Extr. Belladonnae 20 mg

Aethylmorphini 10 mg

Butyri Cacao q.s.

M. f. supp. D. t. d. № 6.

S. По 1 свещичка в ануса.

#

Rp./ Deponit TTS 5 mg/24 h

D. t. d. № 10.

S. По 1 пластир дневно в прекордиалната област (пластирът се залепва сутрин и се отлепва вечер, за да се предотврати развитието на привикване).

#

Rp./ Algogesic TTS 25 micrograms/h

D. t. d. № 10.

S. По 1 пластир през 72 часа. Пластирът се залепва върху неувредена и суха повърхност на кожата на рамото, гърдите или гърба след внимателно почистване на кожата (евентуално остригване, но не и обръсване), като се притиска леко, за да се осъществи добър контакт (*на жълта бланка!*).

3.4. Въздухообразни лекарствени форми

Въздухообразните лекарствени форми включват **газове** (райски газ, карбоген, кислород), **пари на летливи течности** (етер, дезфлуран, изофлуран, халотан) и **аерозоли (spray)**. Аерозолните форми са *хетерогенна дисперсна система на течни или твърди лекарства в газообразна дисперсна среда*. Те съдържат различни *пропеленти* (доскоро фреон, сега – други газове) с помощта, на които лекарствата се изхвърлят под налягане от херметично затворени флакони. По-усъвършенствана форма са *дозираните аерозоли*. Съществуват течни и прахообразни аерозоли за външно и инхалационно приложение. За инхалация се прилагат аерозоли с размер на частиците 0,5–3 мсm.

Rp./ Ventolin inhaler 0,1 mg (или 100 micrograms)

D. flac. № 1.

S. По 1 инхалация (= 0,1 mg салбутамол) 1–4 пъти на ден (при астматичен пристъп).

#

Rp./ Serevent inhaler 25 micrograms

D. flac. № 1.

S. По 2 инхалации (2 x 25 мсg салметерол) 2 пъти на ден (за поддържащо лечение при бронхиална астма).

#

Rp./ Seretide inhaler 25/125 micrograms

(песч. Seretide inhaler 25 micrograms/125 micrograms)

D. flac. № 1.

S. 2 x 1 инхалация на ден (за поддържащо лечение при бронхиална астма (еднократната доза съдържа 25 мсg салметерол и 125 мсg флутиказон).

#

Rp./ Vibrocil spray 10 ml

D. flac. № 1.

S. По 1–2 впръсквания във всяка ноздра 3–4 пъти на ден (при вазомоторни и алергични ринити).

#

Rp./ Nitrolingual spray 0,4 mg (или 400 micrograms)

D. flac. № 1.

S. По 1 впръскване под езика, след което устата се затваря за около 1 мин и пациентът диша през носа (при стенокарден пристъп).

4. Съхранение на лекарствените продукти при домашни условия

В домашни условия лекарствата се съхраняват на сухо и защитено от светлина място при температура под 25 °C. Лекарствените продукти трябва да се съхраняват в техните оригинални опаковки като се запазва и придружаващата ги листовка, предназначена за пациента. *Опаковките най-често са първични* (блистери, сашета, ампули, картриджи, флакони, бутилки, туби) *и вторични* (картонени кутийки – скатули). *Всички налични лекарства трябва да бъдат съхранявани на места, недостъпни за деца.*

Приготвените по указания на фирмата-производител **антибактериални суспензии** могат да се съхраняват в **хладилник при температура от 2 до 8 °C** в продължение на 10 до 14 дни. При същата температура **инсулиновите препарати** се съхраняват до 4 седмици, като **не бива да замръзват**.

Официналните мази (кремове, пасти, унгвенти, гелове) и **капки** (носни, ушни, очни, перорални) са годни за употреба в продължение на 4 седмици (≈ 1 мес.) след отваряне на опаковката. След този срок те следва да се изхвърлят по екологично безопасен начин.

APPENDIX

ARNIKAMED DOLOR® (Dr. Teiss Naturwaren GmbH) – гел в туби по 50 и 100 g. ▲ в 100 g гел се съдържат 24 g тинктура от цветове на *Amica montana L.* (1:10) при екстрагент 70% етанол. Съдържа танини, етерично масло и други БАВ с *противовъзпалителен и аналгетичен ефект*.

Показания: За облекчаване на натъртвания, навяхвания и локализирана миялгия.

Приложение: На възрастни деца над 12 г. гелът се прилага на тънък слой върху засегнатото място 2–3 пъти на ден в продължение на не повече от 2 седмици. Ако обаче симптомите продължат повече от 3 дни по време на приложение на гела, е необходим лекарски преглед.

Нежелани реакции: Сърбеж, еритем. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, кърмене, деца под 12 г.

ELUXADOLINE – INN (АТС код: A07....)

● **Truherz®** (Aptalis Pharma SAS) – филмирани таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 28 и 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Елуксадолин е локален агонист на мю- и капа-опиоидните рецептори и антагонист на делта-опиоидните рецептори.

Показания: Синдром на дразнимото черво с диария при възрастни.

Приложение: Препоръчаната орална доза е 100 mg пъти на ден (при ПНВ - 75 mg пъти на ден).

Нежелани реакции: Замайване, сънливост, запек, коремна болка, повръщане, флатуленция, метеоризъм, ГЕРБ, елевация на плазмените трансаминази. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, алкохолизъм, дисфункция на m. sphincter Oddi, холецистектомия или агенезия, премедикация с циклоспорин, тежка или хронична обстипация, бременност, кърмене.

STRIMVELIS® (АТС код: не е определен) (GSK Trading Services Ltd) – инфузионна дисперсия 50 ml в сакове (оп. 1бр.). Този продукт е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Strimvelis представлява автоложна обогатена фракция, която съдържа от 1 до 10 млн. CD34⁺ клетки /ml, трансудирани с ретровирусен вектор, кодиращ кДНК последователност на човешка аденозин дезаминаза.

Показания: Лечение на пациенти с тежък комбиниран имунодефицит, който се дължи на дефицит на аденозин дезаминаза (ADA-SCID), ако няма подходящ родина – донор на стволови клетки, съвместими по отношение на човешки левкоцитни антигени (HLA).

Приложение: Стримвелис се прилага в специализирани трансплантационни центрове. Предназначен е за автоложна употреба. Той може да се приложи само един път! (1) *Подготовка преди лечение.* Препоръчва се i.v. инжектиране на бусулфан (0,5 mg/kg/6 h) в продължение на два последователни дни, като се започне 72 h преди приложение на Стримвелис. Общата сумарна доза бусулфан е 4 mg/kg, разделена на 8 дози по 0,5 mg/kg. Плазмените нива на бусулфан се измерват след първата доза във всеки от дните чрез серийни кръвни проби Ако AUC на бусулфан превиши 4000 ng/ml/h (респ. 974 nmol/l/min), дозата трябва да се редуцира. (2) *Премедикация.* Извършва се чрез венозно приложение на H₁-блокатор 15-30 min преди i.v. инфузия на Стримвелис. (3) *Препоръчителната доза* Стримвелис варира от 2 до 20 млн. CD34⁺ клетки/kg. Ако Стримвелис съдържа по-малко от 2 млн. CD34⁺ клетки/kg, лекарят преценява дали да продължи прилагането, въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск. Стримвелис се инфузира венозно посредством трансфузионна система с филтри, предназначени за употреба с такива системи, за да се предотврати нежелано отстраняване на клетки от продукта. Скоростта на инфузия на Стримвелис е ≤ 5 ml/kg/h, а продължителността около 20 min. След приложение трябва да се използва спринцовка от 50 ml, напълнена с физиологичен разтвор, за промиване на сака.

Нежелани реакции: Анемия, неутропения, пирексия; хипертония; астма, алергичен ринит, атопичен дерматит, екзема; елевация на чернодробните ензими, автоимунен хепатит; автоимунна хемолитична или апластична анемия, автоимунна тромбоцитопения; положителни резултати за наличие на антинуклеарни антитела, антинеутрофилни цитоплазмени антитела или гладкомускулни антитела; синдром на Guillain-Barré. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, анамнеза за левкемия или миелодисплазия в миналото, положително изследване за HIV. Стримвелис не е изследван за трансмисивни инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, работещи с продукта трябва да спазват подходящи предпазни мерки, за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

TEKTROTYD® (АТС код: не е определен) (Narodowe Centrum Badan Jadrowych) – кит под форма на бели лиофилизати 20 mg за радиофармацевтичен препарат, във флакони. Съдържа HYPNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotide] trifluoroacetate. След радиомаркиране с разтвор на натриев пертехнетат се получава разтвор на ^{99m}Tc тектотид. Последният се използва при възрастни като допълнение в диагностиката и локализацията на невроендокринни тумори, носещи рецептори за соматостатин.

THERESIENOIL® (Theresienoil GmbH) – билково масло 15 ml в туби (оп. 1 бр.). Препоръчва се при изгаряния от I, II и III степен, слънчеви изгаряния, рани, ухапвания от насекоми, белези и др.

VENETOCLAX – INN (АТС код: не е определен)

● **Venclyxto®** (AbbVie Ltd) – филмирани таблетки от 10 mg (оп. по 10 и 14 бр.), 50 mg (оп. по 5 и 7 бр.) и 100 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▼ Има терминален полуживот 26 h. ▲ Венетоклас е селективен и мощен инхибитор на антиапоптозния протеин В-клетъчен лимфом-2.

Показания: (1) За монотерапия на ХЛЛ при наличие на 17p делеция или TP53 мутация при възрастни болни, които са неподходящи или са имали неуспех при лечение с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор. (2) За монотерапия на ХЛЛ при наличие на 17p делеция или TP53 мутация при възрастни болни, които са неподходящи или са имали неуспех както с химио-имунотерапия, така също и с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор-2.

Приложение: Началната ДД през първите 7 дни е 20 mg венетоклас. Таблетките се приемат цели с чаша вода по едно и също време на деня, по време на хранене. Трябва да се избягва приема на продукти (сок) от грейпфрут, севилски портокал или звезден плод (карамбол). ДД през втората седмица е 50 mg, през третата седмица – 100 mg, през четвъртата седмица – 200 mg и след петата седмица 400 mg. ДД се прилага орална в 1 прием. С петседмичната титрационна схема на дозиране се намалява туморния товар и се понижава рискът от развитие на синдрома на туморен разпад (СТР). Терапията продължава до прогресия на заболяването или до поява на непоносимост.

Взаимодействия: Комедикацията с мощни или умерени инхибитори на CYP3A повишава значително плазмените нива на венетоклас и може да увеличи риска от развитие на СТР. Храната (особено съдържащата мазнини) повишава оралната бионаличност на продукта.

Предупреждения и предпазни мерки: Пациентите трябва да бъдат хидратирани адекватно по време на титриране на ДД, за да се намали рискът от СТР. Те трябва да бъдат инструктирани да пият по 1500 до 2000 литра вода дневно. При болни с високи серумни нива на пикочна киселина и с риск от развитие на СТР антихиперурикемичните средства трябва да се прилагат 2 до 3 дни преди започване на терапията. Необходимо е да се изследват биохимичните показатели на всички пациенти още преди приема на първата доза венетоклас, за да може да се оцени бъбречната функция и се

коригират съществуващите отклонения. Евентуалните електролитни отклонения изискват незабавна корекция. Следващата доза не трябва да се прилага, докато не бъдат оценени биохимичните показатели на 24-ия час. Същите правила важат при преминаване на ДД от 50, 100, 200 и 400 mg. При част от болните, особено тези с по висок риск от СТР, е възможно да се наложи хоспитализация в деня на прием на първата доза венетоклас с цел по ефективна профилактика и мониториране през първите 24 h. В случай, че в кръвните биохимични показатели се появят отклонения, насочващи към развитието на СТР, дозата за следващия ден не трябва да се приема. Ако показателите се нормализират в рамките на 24 до 48 h от последната доза, лечението с венетоклас може да се възобнови със същата ДД. При случай на проявен СТР, чието нормализиране изисква повече от два дни, лечението може да се възобнови при намалена ДД. Терапията с венетоклас трябва да се прекрати при проява на хехематологична токсичност от 3-а или 4-а степен с инфекция, фебрилитет или при хематологична токсичност от 4-а степен (без лимфопения). Когато токсичността отслабне до 1-а степен или се постигне нормализиране на биохимичните показатели, терапията може да се поднови със същата ДД. При болни, при които ДД венетоклас е редуцирана под 100 mg за повече от 14 дни, следва да се обсъди прекратяване на лечението. Ако пациентът пропусне приема на венетоклас в рамките на 8 h от обичайното време на прием, той трябва да приеме пропуснатата доза същия ден, но ако повърне след приема на дозата, той не трябва да взема допълнителна доза същия ден. При умерено УЧФ или УБФ не се налага корекция на ДД.

Нежелани реакции: Неутропения, анемия, фебрилна неутропения, лимфопения, респираторни инфекции, хиперфосфатемия, СТР, хиперкалиемия, хиперурикемия, хипокалциемия, гадене, повръщане, диария или запек, отпадналост, хиперкреатининемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, комедикация със силни инхибитори на СУРЗА4 (в началото и по време на титриране на дозата) или с препарати на жълтия кантарион, бременност, кърмене, псцирнти < 18 г. (поради липса на изследвания).

ZALMOXIS® (MolMed S.p.A.) – инфузионна дисперсия, съдържаща от 5 до 20.10⁶ клетки/ml, в сакове с обем от 10 до 100 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Zalmoxis съдържа алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен фактор, които кодират трункрирана форма на рецептора на човешкия NGF с нисък афинитет и тимидинкиназа на herpes simplex I вируса.

Показания: Адитивна терапия при трансплантация на хаплоидентични стволови клетки при възрастни с високорискови хематологични малигнии.

Приложение: За възрастни пациенти препоръчаната доза Zalmoxis е $1 \pm 0.2 \times 10^7$ клетки/kg под форма на i.v. инфузия пре интервали от 21 до 49 дни след трансплантацията, ако не се развие болест на трансплантата срещу реципиента. Допълнителните инфузии се провеждат през около 30-дневни интервали, но не повече от 4 пъти, докато броят на циркулиращите Т-лимфоцити достигне ≥ 100 на микролитър. Продуктът обаче не трябва да се прилага, ако техният брой е над тези граници в деня на планираната инфузия след хаплоидентична HSCT.

Нежелани реакции: Лимфопролиферативни и имунни нарушения, фебрилна неутропения, хиперпирексия, бронхит, тромбоцитопения, чревни кръвоизливи, хипохемоглобинемия, чернодробна недостатъчност, доброкачествени неоплазми, малигнии (вкл. кисти, полипи и др). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта. Не се препоръчва прилагане на Zalmoxis по време на бременност и лактация.

ОСНОВНА ЛИТЕРАТУРА

1. Бакрачева, Н. Оценка на ефективността и риска от възникване на нежелани реакции при употреба на метамизол (Аналгин). *Дисертация (дмн)*, София, 1997.
2. Бояджиева, Н., Ив. Ламбев, Ж. Бочева и съавт. *Лекарства, бременност и кърмене*. Под ред. на Н. Бояджиева и Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2006.
3. Бояджиева и Н. и съавт. *Фармакология и токсикология*. Учебник за студенти по хуманна медицина. Под ред. на Н. Бояджиева, Н. и Кр. Якимова. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2015.
4. Власковска, М., Сл. Сурчева, Р. Овчаров. Значение ендогенных опиоидов и простагландинов в действии анальгина (метамизола) и верапамила. *Фармакол. и токсикол.*, 52, 1989, 25–29.
5. Власковска, М., А. Дудов, Г. Куртева и съавт. Национални медицински стандарти за лекарствено лечение, оценка на лечебния ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни. *Списание на Българско онкологично дружество*, 1, 2015, 2–56.
6. Дудов, А. Изследване върху фармакологични подходи за модулиране на множествената лекарствена резистентност (MDR) на туморите. *Дисертация (дм)*, София, 2003.
7. Дудов, А. и съавт. Национални медицински стандарти за системно лекарствено лечение, оценка на лечебен ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни. *Списание на Българско онкологично дружество*, 4, 2013, 2–53.
8. Георгиев, Б.Г. (редактор). *Ветеринарно-медицински фармакологичен справочник*. Изд. „Мултипринт“ ЕООД. София, 2010.
9. Крушков, Ив., Ив. Ламбев, С. Крушкова. *Фармакология (учебник за медицинските колежи) – шесто основно преработено издание*. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2006.
10. Крушков, Ив., М. Караиванова, Ив. Ламбев, М. Марков. *Фармакология и токсикология (учебник за помощник-фармацевти)*. Под ред. на Ив. Крушков, Издателство „Медицина и физкултура“, София, 2006.
11. Крушков, Ив., Ив. Ламбев. *Фармакотерапевтичен справочник*. VI допълнено издание. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2007.
12. Лазаров, Л. Фармакологични и клинични изследвания върху механизми на предиабет с инсулинова резистентност. *Дисертация (дм)*, София, 2017.
13. амбев, Ив. *Съвременни лекарства в клиничната практика*. Медицина и физкултура. София, 2000.
14. Ламбев, Ив. *Лекарствени препарати (справочник за лекари, фармацевти и зъболекари)*. II основно преработено и допълнено издание. Медицина и физкултура, София, 2008.

15. Ламбев, Ив. и съавт. *Джобен фармакотерапевтичен справочник*. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2015.
16. Ламбев, Ив. *Selecta medicamentorum* (справочник за лекари, фармацевти и зъболекари). Сдружение "ПНР" – София, София, 2015.
17. Ламбев, Ив. и съавт. *Справочник на лекарствените средства*. V издание. Под ред. на Ив. Ламбев и П. Узунов. Медицина и физкултура, София, 2004.
18. Ламбев, Ив. и съавт. *Фармакотерапевтичен справочник*. VII основно преработено и допълнено издание. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2010.
19. Ламбев, Ив. и съавт. *Принципи на медицинската фармакология – II допълнено издание*. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицина и физкултура, София, 2010.
20. Ламбев, Ив., Н. Бояджиева (ред.). *Фармакология – II актуализирано издание*. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2010.
21. Лашев, Д., А. Харитова. *Фармакология на антибактериални, антипротозойни и антимикотични средства*. ТрУ – Стара Загора, 2012.
22. Марчев, С. *Кардиология – пътят към диагнозата*. Изд. „Лакс Бук“. Пловдив, 2012.
23. Минчев, П. и съавт. *Клинична туберкулоза*. Под ред. на проф. д-р П. Минчев. ЦМБ при МУ – София, 2013.
24. Нешев, Г., Зл. Димитрова (ред.). *Еврофарма-2*. Мед. изд. „АРСО“, 2012.
25. Николов, Р. Молекулярна и клинична фармакология на ГАМК_A-ергичните рецептори. *Медицински преглед*, 45, 2009, 2, 39–44.
26. Николов, Р., Якимова, К. Лекарства-индуцирани хипертермични синдроми. *Медицински преглед*, 44, 2008, 1, 20–26.
27. Пасков, Д. *Нивалин – фармакология и клинично приложение*. "Медицина и физкултура", София, 1959.
28. Петков, В. Д. и сътр. *Съвременна фитотерапия*. Под ред. на чл. кор. проф. В. Петков. Медицина и физкултура, София, 1982.
29. Петкова, Ива. *Хирургия на макулата*. Изд. "Сеп-Инфома" ООД, София, 2012.
30. Петрова, Г., В. Петкова, И. Гетов и съавт. *Социална фармация и фармацевтично законодателство*. Под ред. на проф. Г. Петрова. ЦМБ при МУ – София, 2015, 163–214.
31. Попов, Д. *Мантри за здраве и дълголетие*. Авто Принт, Пловдив, 2014.
32. Радев, Р. *Хомеопатията – допълнителен метод в комплексната фармакотерапия*. В кн.: *Фармакотерапевтичен справочник*. VII основно преработено и допълнено издание. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2010, 866–881.
33. Радева, Е, Р. Василева. Остри периодонтити – клиника, диагностика и насоки на лечение. Изд. „Линц“. С, 2013.
34. Станева, Д., Л. Райнова. *Билките, домашна аптека*. Медицина и физкултура. София, 2000.
35. Сурчева, Сл. (ред.). *Фармакология и фармакотерапия за ерготерапевти*. Медицинско издателство „АРСО“. София, 2013.
36. Янев, Н. Механизъм-насочено лечение на болката: експериментални модели и фармакологични въздействия. *Дисертация (дм)*, София, 2011.
37. Янев, Н., М. Власковска. *Механизми на болката. Основи на персонализираната фармакотерапия*. Изд. "Арбилис" ООД. София, 2016.
38. Bennett PN, Brown MJ. *Clinical pharmacology*. 10th Edition. Churchill Livingstone, London, 2008.
39. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. Eds. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann). 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
40. Hale Th. *Medications and Mothers' Milk*. 14th edition. Hale Publishing, L.P. 2010.
41. Katzung BG (Editor). *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. (Lange Medical Books), New York, 2012.
42. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 8th Edition. London, Churchill Livingstone, 1997.
43. Fauci K, Longo H, and Loscalzo J. (Editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. McGraw-Hill Education, New York, 2015.
44. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, Uchino H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Mar; 8 (2): 189–99.
45. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW (Eds). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Mc Graw-Hill Education. Fifty-third edition. San Francisco, 2014.
46. Bope ET, Kellerman RD. *Conn's Current Therapy*. Sunders. An Imprint Elsevier Inc. Philadelphia, 2014.
47. Rang, HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 7th Edition. Churchill Livingstone, London, 2011.
48. Sharma HL, Sharma KK. *Principles of Pharmacology*. 1st Edition. Paras Medical Publisher. New Delhi, 2007.
49. Surcheva, S., V. Tzvetkova, N. Yanev, N. Surchev, M. Vlaskovska, L. Kazakov. Benfotiamine modulates analgesic effect of COX-inhibitors. Studies on neuropathic allodynia. *Comptes rendus de L'Academie bulgare des Sciences*, vol. 59 (11) 2006, 1203–1208.
50. Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 6st Edition. Jaypee Brothers. New Delhi, 2008.
51. Whalen K Finkel R, Panavelil TA (Editors). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 6th Edition. Walters Kluwer. New York, 2015.
52. www.medpharm-sofia.eu (специализиран медицински сайт, съдържащ над 850 файла и повече от 450 линка, вкл. към сайтове с лекарствени продукти, международната класификация на болестите и др.).

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм Катедра по фармакология и токсикология Медицински факултет, Медицински университет ул. «Здраве» № 2, СОФИЯ – 1431	Тел./факс: (02) 91-72-621 Телефон: (02) 91-72-625 E-mail: itlambev@mail.bg Web Site: www.medpharm-sofia.eu

INDEX PHARMACORUM

5-Fluorouracil Ebewe (Fluorouracil) **430**



Abacavir & Lamivudine **390**
 Abacavir **384–385**
 Abacavir/Lamivudine Sandoz (Abacavir & Lamivudine) **390**
 Abasaglar (Insulin glargine) **59**
 Abatacept **481**
 Abciximab **97**
 Abilify (Aripiprazole) **585–586**
 Abilify Maintena (Aripiprazole) **585–586**
 Abiraterone **467**
 Abizol (Aripiprazole) **585–586**
 Aboflex (X_{II}) **523**
 Abricef (Cefotaxime) **339**
 Abircort (Fluocinolone acetonide) **245**
 Abircort N (Fluocinolone acetonide & Neomycin) **249**
 Absima 10 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Absima 5 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Absima 5 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Acamprosate* **616**
 Acarbose **64**
 Acard (Acetylsalicylic acid) **544**
 Acard (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 ACC (Acetylcysteine) **655**
 ACC 100 (Acetylcysteine) **655**
 ACC 200 (Acetylcysteine) **655**
 ACC acute 600 (Acetylcysteine) **655**
 ACC acute 200 (Acetylcysteine) **655**
 ACC Kid (Acetylcysteine) **655**
 ACC Syrop (Acetylcysteine) **655**
 Accel (Amlodipine) **196**
 Accofil (Filgrastim) **468**
 Accolate* (Zafirlukast*) **650**
 Accupro (Quinapril) **204**
 Accu-Thyrox (Levothyroxine sodium) **315**
 Accuzide 20 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Accuzide 20/25 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Acebutolol* **187**
 Aceclofenac **493**
 AceCys (Acetylcysteine) **655**
 AceCys acute (Acetylcysteine) **655**
 Aceffein **544**
 Acenocoumarol **92**
 Acerbine **234**
 Acessal Protect (Acetylsalicylic acid) **544**
 Acessal Protect (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Acetate hemodialysis concentrate – CHD-1 **147**
 Acetate hemodialysis concentrate – CHD-2 **147**
 Acetate hemodialysis concentrate – CHD-3 **148**
 Acetate hemodialysis concentrate – CHD-4 **148**
 Acetazolamide* **559, 676**
 Acetylcysteine **655**
 Acetylin C (Acetylsalicylic acid & Ascorbic acid) **545**
 Acetylin Protect (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Acetylsalicylic acid & Ascorbic acid **545**

Acetylsalicylic acid & Atorvastatin & Ramipril **225**
 Acetylsalicylic acid **97–98, 544**
 Acetysal (Acetylsalicylic acid) **544**
 Acetysal Cardio (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Acic (Aciclovir) **242**
 Acic 200 (Aciclovir) **378**
 Aciclovir **242**
 Aciclovir **242, 264, 378, 671**
 Aciclovir ABR (Aciclovir) **378**
 Aciclovir Actavis (Aciclovir) **242**
 Aciclovir Actavis (Aciclovir) **378**
 Aciclovir AL (Aciclovir) **242**
 Aciclovir AL 200 (Aciclovir) **378**
 Acid bicarbonate hemodialysis concentrate – CHD-A12 **149**
 Acid bicarbonate hemodialysis concentrate – CHD-A13 **149**
 Acid bicarbonate hemodialysis concentrate – CHD-A13,1 **150**
 Acid bicarbonate hemodialysis concentrate – CHD-A14 **150**
 Acidrine **23**
 Acidum acetylsalicylicum (Acetylsalicylic acid) **544**
 Acidum ascorbinicum (Ascorbic acid) **68**
 Acidwell (Pantoprazole) **27**
 Acilesol (Rabeprazole) **27**
 Acitretin **239**
 Aclasta (Zoledronic acid) **519–520**
 Aclixa (Celecoxib) **501–502**
 Acidinium bromide & Formoterol fumarate dyhydrate **644**
 Aclotin (Ticlopidine) **103**
 Acnatac **257**
 Acne out active (Methenamine) **366**
 Acne out cleanser (Methenamine) **366**
 Acne out cream (Methenamine) **366**
 Acnederma (Tretinoin)
 Acnerin (Erythromycin) **257**
 Acon 700
 Aconitum Napellus (XΠΠ) **713**
 Aconitum–Homaccord (XΠΠ) **713**
 Acrux (Candesartan) **209**
 Acrux Plus 16 mg/12,5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Acrux Plus 8 mg/12,5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Actamone (Montelukast sodium) **649**
 Actelsar (Telmisartan) **211**
 Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Actelsar HCT 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Act–HIB (Haemophilus type B, purified antigen conjugate vaccine) **402**
 Actilyse* (Alteplase) **104**
 Actimid* **492**
 Activelle (Estradiol & Norethisterone) **283**
 Actonel (Risedronic acid) **519**
 Actovegin* (Extractum sanguinis deproteinisatum siccum) **236**

Actrapid (Insulin human actrapid) **56**
 Actrapid FlexPen (Insulin human actrapid) **56**
 Actrapid InnoLet (Insulin human actrapid) **56**
 Actrapid Penfill (Insulin human actrapid) **56**
 Acutil (XД) **224**
 Acuver (Betahistine) **619**
 Acviscin (Vancomycin) **362**
 Acyclostad (Aciclovir) **242, 378**
 Acyclovir Stada (Aciclovir) **242**
 Acyclovir Stada (Aciclovir) **378**
 Adalat Eins (Nifedipine) **197**
 Adalimumab **487**
 Adasuve (Loxapine) **582**
 Adcetris (Brentuximab vedotin) **443**
 Addaven **144**
 Ademetionine **85**
 Adempas (Riociguat) **174**
 Adenocor* (Adenosine) **165**
 Adenosine **165**
 Adenuric (Febuxostat) **515**
 Adepend (Naltrexone) **617**
 ADLiquid cardio support (XД) **167**
 Adolorin (Paracetamol & Propyphenazone & Caffeine) **554**
 Adorma (Zolpidem) **593**
 Adrenaline Sopharma (Epinephrine) **159**
 Adsorbed diphtheria, tetanus toxoid, and pertussis vaccine **404**
 Advantan (Methylprednisolone aceponate) **245**
 Advantan Milk* (Methylprednisolone aceponate) **245**
 Advantix **629**
 Aedon (Olanzapine) **582**
 Aerius (Desloratadine) **665**
 Aerivio Spiromax (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Aero-Om (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Aerrane (Isoflurane) **526**
 Afamelanotide **234**
 Afinitor (Everolimus) **451**
 Aflamil (Aceclofenac) **493**
 Aflibercept **455, 684**
 Aflu Teiss (XΠΠ) **713**
 Aflubin (XΠΠ) **713**
 Afrin (Oxymetazoline) **630**
 Afrin ND (Oxymetazoline) **630**
 Afrin ND Chamomillae (Oxymetazoline) **630**
 Afrin ND Glycerol (Oxymetazoline) **630**
 Afrin ND Menthol (Oxymetazoline) **630**
 Agalsidase beta **86**
 Agapurin (Pentoxifylline) **181**
 Agapurin SR (Pentoxifylline) **181**
 Agen (Amlodipine) **196**
 Aggrastat (Tirofiban) **103**
 Agiolax **41**
 Agni Casti fructus **271**
 Agomelatine **602**
 Agreta* (Clopidogrel) **99**
 Aimafix 500 (Blood coagulation factor IX) **112**
 AirFluSal Forspiro (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Ajmaline* **154**
 Akedolox (Tramadol) **542–543**
 Akinestat (Biperiden) **569**
 Akineton (Biperiden) **569**
 Akineton SR (Biperiden) **569**
 Akistan (Latanoprost) **678**
 Akne BP 5 (Benzoyl peroxide) **257**
 Aksef (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Alanylglutamine **146**
 Albendazole **626**
 Albiglutide **66**
 Albiomin 20% (Albumin) **127**
 Albumin **127**
 Albumin 20% – BB (Albumin) **127**
 Alburnorm 20% (Albumin) **127**
 Alburnorm 5% (Albumin) **127**
 Alburex 20 (Albumin) **127**
 Alburex 5 (Albumin) **127**
 Albuterol (Salbutamol) **640**
 Albutrepenonacog alfa **110**
 Alcaine (Proxymetacaine) **683**
 Alcocholic iodine solutio Flo (Iodine) **252**
 Alcocholic iodine solution 5% (Iodine) **252**
 Alcuronium* **509**
 Aldara (Imiquimod) **242**
 Aldesol **254**
 Aldizem (Diltiazem) **199**
 Aldurazyme (Laronidase) **87**
 Alemtuzumab **481**
 Alendronat Actavis (Alendronic acid) **517**
 Alendronic acid & Alfacalcidol **520**
 Alendronic acid & Colecalciferol **520**
 Alendronic acid & Vitamin D₃ Sandoz (Alendronic acid & Alfacalcidol) **520**
 Alendronic acid **517**
 Alendronic acid Aurobindo (Alendronic acid) **517**
 Alercit (Levocetirizine) **664**
 Alerpalux (Olopatadine) **682**
 Alexan (Cytarabine) **430**
 Alfa lipomax (XД) **73**
 Alfa₁-Antitripsin (Human α₁-Proteinase inhibitor) **108**
 Alfacalcidol **70**
 Alfacalcidol Sandoz (Alfacalcidol) **70**
 Alfalipoic (Thioctic acid) **89**
 Alfaxin 150 (Venlafaxine) **605**
 Alfaxin 75 (Venlafaxine) **605**
 Alfentanil* **525**
 Alfuzosin **299**
 Alfuzosine Aurobindo (Alfuzosin) **299**
 Algesal suractive **506**
 Algopix **238**
 Algoxib (Celecoxib) **501–502**
 Algozone (Metamizole sodium) **546**
 Alimta (Pemetrexed) **426**
 Alirocumab **222**
 Aliskiren & Alodipine **217**
 Aliskiren **217**
 Alitretinoin **259**
 Alive (XД) **76**
 Alka-Seltzer (Acetylsalicylic acid) **544**
 AllDone (Nimesulide) **504**
 Alleregens various for diagnosis **689**
 Allerga (Fexofenadine) **665**
 Allergens for specific hyposensitization **689**
 Allergens from animals for diagnosis **689**
 Allergens from food for diagnosis **689**
 Allergens from grass pollen for diagnosis **689**

Allergens from house dust for diagnosis **689**
 Allergens from insects for diagnosis **689**
 Allergens from mould fungus and yeast fungus for diagnosis **689**
 Allergens from textiles for diagnosis **689**
 Allergens from tree pollen for diagnosis **689**
 Allergodil (Azelastine) **682**
 Allergodil S (Azelastine) **632**
 Allergoprevent **401**
 Allergosan (Chloropyramine) **237**
 Allergosan (Chloropyramine) **662–663**
 Allersan (Cetirizine) **663**
 Allertestin (Cetirizine) **663**
 Alloferin* (Alcuronium*) **509**
 Allopurinol **515**
 Almadrat T (Magaldrate) **22**
 Almagel 400 mg/400 mg (Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde) **21–22**
 Almagel 436 mg/150 mg (Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde) **21–22**
 Almagel A 218 mg/75 mg/109 mg (Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde) **21–22**
 Almagel A 436 mg/150 mg/218 mg (Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde) **21–22**
 Almalox **23**
 Almiral (Diclofenac) **494**
 Almirid 20 (Dihydroergocryptine mesylate) **572**
 Almirid 5 (Dihydroergocryptine mesylate) **572**
 Alnair* (Exemestane) **466**
 Alneta (Amlodipine) **196**
 Alodagra (Allopurinol) **515**
 Alogliptin & Pioglitazone **62**
 Alogliptin **65**
 Alonet (Amisulpride) **583**
 Alonzap (Olanzapine) **582**
 Alonzap ODT (Olanzapine) **582**
 Alora (XД) **594**
 Alotendin 10 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Alotendin 10 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Alotendin 5 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Alotendin 5 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Alpha betic **73**
 Alpha D₃ (Alfacalcidol) **70**
 Alphacef (Cefepime) **342**
 Alpicort **249**
 Alpicort F **249**
 Alprazolam **587**
 Alprolix (Eftrenonacog alfa) **113**
 Alprostadil **164**
 Alprostapint (Alprostadil) **164**
 Alsetron (Ondansetron) **35**
 Alteplase **104**
 Alterbin (Terbinafine) **231**
 Alumi gel 345,8 mg/113 mg (Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde) **21–22**
 Aluminium chloride & Methenamine **259**
 Aluminium hydroxyde & Magnesium hydroxyde **21–22**
 Alustal **689**
 Alvanocyt (Valganciclovir) **381**
 Alventa (Venlafaxine) **605**
 Alvesco (Ciclesonide) **646**
 Alvia (XПП) **713**
 Alvocital (Escitalopram) **599**
 Alvoclav (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Alvofen express (Ibuprofen) **498–500**
 Alvonamid (Indapamide) **176**
 Alvotiracetam (Levetiracetam) **566**
 Alyostal Prick **689**
 Alzepil (Donepezil) **610**
 Alzepil ODT* (Donepezil) **610**
 Amantadine **381, 571**
 Amarhyton (Flecainide acetate) **155**
 Amaryl (Glimepiride) **62**
 Ambinor (XД) **474**
 Ambixol (Ambroxol) **655–656**
 Ambrex (Ambroxol) **655–656**
 Ambrin (Ambroxol) **655–656**
 Ambrisentan **174**
 Ambroxol **655–656**
 Ambroxol Adipharm (Ambroxol) **655–656**
 Ambroxol AL (Ambroxol) **655–656**
 Ambroxol hydrochloride Fontane (Ambroxol) **655–656**
 Ambro (Ambroxol) **655–656**
 Ambrolex (Ambroxol) **655–656**
 Ambrolex R (Ambroxol) **655–656**
 Ameolin (Nimesulide) **504**
 Amfidor (Sildenafil) **295–296**
 Amgevita (Adalimumab) **487**
 Amicor (Atorvastatin) **218–219**
 Amifostine) **695**
 Amigren Adipharm (Sumatriptan) **558**
 Amikacin **354**
 Amikacin Braun (Amikacin) **354**
 Amikacin CP Medical (Amikacin) **354**
 Amikacin Sopharma (Amikacin) **354**
 Amikin (Amikacin) **354**
 Aminodial 1,1% Biopharm **142**
 Aminogluthethimide* **465**
 Aminohipuric acid **699**
 Aminomethylbenzoic acid **107**
 Aminonutrient Biopharm 10% (Aminoplasma) **129**
 Aminophylline **648**
 Aminoplasma **129**
 Aminoplasma HEPA (Aminoplasma) **129**
 Aminoplasma Paed (Aminoplasma) **129**
 Aminoplasma E (Aminoplasma) **129**
 Aminoven 10% (Aminoven) **129**
 Aminoven **129**
 Aminoven 5% (Aminoven) **129**
 Amiodarone **157**
 Amiodarone Actavis (Amiodarone) **157**
 Amiodarone Sopharma (Amiodarone) **157**
 Amisulgen (Amisulpride) **583**
 Amisulpride **583**
 Amitriptyline Meda (Amitriptyline) **597**
 Amitriptyline **597**
 Amizlomet (Metamizole sodium) **546**
 Amlator 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlator 10 mg/5 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlator 20 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlator 20 mg/5 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlessa 4 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amlessa 4 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amlessa 8 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amlessa 8 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amlodicon (Amlodipine) **196**
 Amlodigamma (Amlodipine) **196**
 Amlodipin Alkaloid (Amlodipine) **196**
 Amlodipine & Atorvastatin **225**
 Amlodipine & Perindopril **206–207**

Amlodipine & Ramipril **207**
 Amlodipine & Valsartan & Hydrochlorothiazide **216**
 Amlodipine & Valsartan **215–216**
 Amlodipine **196**
 Amlodipine Sopharma (Amlodipine) **196**
 Amlodipine/Atorvastatin KRKA 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlodipine/Atorvastatin KRKA 5 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Amlogen (Amlodipine) **196**
 Amlopin (Amlodipine) **196**
 Amlopon Duo 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Amloterone (Amlodipine) **196**
 Amlovask (Amlodipine) **196**
 Ammonaps (Sodium phenylbutyrate) **88**
 Amoclan (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Amoksiklav (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Amoksiklav (Sandoz d.d.) (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Amolopril 4 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amolopril 4 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amolopril 8 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amolopril 8 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Amorolfine **230**
 Amorolfine* 367
 Amoxicillin & Clavulanic acid **331**
 Amoxicillin **326–327**
 Amoxicillin Sandoz (Amoxicillin) **326–327**
 Amoxicillin Sandoz 250 mg/5 ml (Amoxicillin) **326–327**
 Amoxicillin Sandoz 500 mg/5 ml (Amoxicillin) **326–327**
 Amoxicillin–CNP (Amoxicillin) **326–327**
 Amoxicillin–MIP 50 mg/ml (Amoxicillin) **326–327**
 Amoxigard (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Amphotericin B* **368**
 Ampicillin & Sulbactam Strides (Sultamicillin) **333**
 Ampicillin **327**
 Ampicillin Floella (Ampicillin) **327**
 Ampisulcillin (Sultamicillin) **333**
 Ampiril (Ramipril) **203**
 Ampiril HD 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Ampiril HL 2,5 mg/12,5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Ampyra* (Fampridine) **620**
 Amyvid (Florbetapir) **708**
 Anaesthesol – Flo (Benzocaine & Levomenthol & Procaine) **530**
 Anaesthesol Galen Pharma (Benzocaine & Levomenthol & Procaine) **530**
 Anafranil (Clomipramine) **598**
 Anagrelide **456**
 Anakinra **489**
 Analgin (Metamizole sodium) **546**
 Analgin Chin (Metamizole sodium) **546**
 Analgin Kids (Metamizole sodium) **546**
 Anapen (Epinephrine) **159**
 Anapen Junior (Epinephrine) **159**
 Anastrocon (Anastrozole) **465–466**
 Anastrozex (Anastrozole) **465–466**
 Anastrozex (Anastrozole) **465–466**
 Anastrozol Genericon (Anastrozole) **465–466**
 Anastrozole **465–466**
 Anastrozole Alvogen (Anastrozole) **465–466**
 Anastrozole Kabi (Anastrozole) **465–466**
 Andante (Zaleplone) **593**
 Androcur (Cyproterone) **289**
 Androcur Depot (Cyproterone) **289**
 AndroGel* (Testosterone) **277**
 Androterone (Cyproterone) **289**
 Aneea 274
 Anervina **594**
 Anestesol (Benzocaine & Levomenthol & Procaine) **530**
 Anestesol VT (Benzocaine & Levomenthol & Procaine) **530**
 Anesthesol Kupro (Benzocaine & Levomenthol & Procaine) **530**
 Anexate (Flumazenil) **691**
 Angedil (Nicorandil) **164**
 Angetop (Metamizole sodium) **546**
 Angin–Heel S (ХПП) **713**
 Anopyrin (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Anoro (Vilanterol & Umeclidinium) **645**
 Antalerg Unimed Pharma 0.05% (Azelastine) **682**
 Antiallersin (Promethazine) **663**
 Antianthrax serum **397**
 Antianthrax serum Bul Bio (Antianthrax serum) **397**
 Antibotulinum serum Bul Bio (Botulinum antitoxin) **397**
 Anti-CHF vaccine (Crimean hemorrhagic fever vaccine) **417**
 Anti-D [Rh0] human immunoglobulin **399**
 Antidepressa (Citalopram) **598**
 Antidiphtheria serum **397**
 Antidiphtheria serum Bul Bio (Antidiphtheria serum) **397**
 Antiemetin (Metoclopramide) **34**
 Antigas–gangrene serum Bul Bio (Gas–gangrene antiserum) **397**
 Antiherpin (Aciclovir) **378**
 Antimyco–acid (Salicylic acid & Benzoic acid) **231**
 Antimyco–acid Chemax Pharma (Salicylic acid & Benzoic acid) **231**
 Antimyco–acid Kupro (Salicylic acid & Benzoic acid) **231**
 Antimycobeta Forte (Salicylic acid & Naphthol) **231**
 Antimyco–beta Galen Pharma (Salicylic acid & Naphthol) **231**
 Antimyco–beta VT (Salicylic acid & Naphthol) **231**
 Antispasmin (Mebeverine) **30**
 Antistenocardin (Dipyridamole) **100**
 Antistrumin (Potassium iodide or Iodine) **318**
 Antitetanus serum Bul Bio (Tetanus antitoxin) **399**
 Antithrombin III **93**
 Antithrombin III Baxter (Antithrombin III) **93**
 Antithrombin III Immuno (Antithrombin III) **93**
 Antizol* (Fomepizole*) **691**
 Anzibel **635**
 Anzibel classic (Anzibel) **635**
 Anzibel honey and lemon (Anzibel) **635**
 Anzibel Menthol (Anzibel) **635**
 Ao sept **686**
 Apidra (Insulin glucosamine) **56**
 Apidra SoloStar (Insulin glucosamine) **56**
 ApidraOptiClik (Insulin glucosamine) **56**
 ApidraOptiSet (Insulin glucosamine) **56**
 Apiri (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Apitonin (ХД) **474**

Apixaban **106**
 Apleek **276**
 Apo-go Ampoules (Apomorphine) **572**
 Apo-go Pen (Apomorphine) **572**
 Apo-go PFS (Apomorphine) **572**
 Apomorphine **572**
 Apremilast **482**
 Aprepitant **36**
 Apstar 35 (Trimetazidine) **167**
 Aqinil 20/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Aqua ad iniectabilia (Water for injection) **703**
 Aquafluor (Sodium fluoride) **12**
 Aquastrozole (Anastrozole) **465–466**
 Aquatiapine (Quetiapine) **583**
 Aquinil 10/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Aragit (Atorvastatin) **218–219**
 Aranesp 20 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 10 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 100 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 15 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 150 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 30 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 300 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 40 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 50 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 500 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 60 (Darbepoetin alfa) **124**
 Aranesp 80 (Darbepoetin alfa) **124**
 Arcoxia (Etoricoxib) **502**
 Arduan (Pipercuronium bromide) **511**
 Areta (Lercanidipine) **197**
 Areta ACE (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Areta ACE 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Argatroban* **92**
 Argenti nitras* (Silver nitrate) **254**
 Argenti nitras* **17**
 Argentum colloidal* (вж. Collargolum*) **253**
 Arginine aspartate **85**
 Arginine hydrochloride **146**
 Argosulfan (Silver Sulfathiazole) **241**
 Aricept (Donepezil) **610**
 Aricogan (Aripiprazole) **585–586**
 Arilin (Metronidazole) **263**
 Arilin (Metronidazole) **363**
 Arilin Combipack (Metronidazole) **263**
 Arilin kombipack (Metronidazole) **363**
 Arilin Rapid (Metronidazole) **263**
 Arilin Rapid (Metronidazole) **363**
 Arimidex (Anastrozole) **465–466**
 Aripazole (Арифазол) **610**
 Aripipa (Aripiprazole) **585–586**
 Aripiprazol Pharmathen (Aripiprazole) **585–586**
 Aripiprazole **585–586**
 Aripiprazole Accord (Aripiprazole) **585–586**
 Aripiprazole Alvogen (Aripiprazole) **585–586**
 Aripiprazole Aurobindo (Aripiprazole) **585–586**
 Aripiprazole Teva (Aripiprazole) **585–586**
 Arisppa (Aripiprazole) **585–586**
 Aritavi (Duloxetine) **603**
 Aritavi (Duloxetine) **603**
 Arlevert (Cinnarizine & Dmenhydrinate) **620**
 Armotraz (Anastrozole) **465–466**
 Arnica-Heel (ХПП) **713**
 Arnigel (ХПП) **713**
 Arnikamed dolor **734**
 Aroba (Acarbose) **64**
 Aromasin (Exemestane) **466**
 Arplexam 10 mg/1.25 mg/10 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Arplexam 10 mg/2.5 mg/10 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Arplexam 10 mg/2.5 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Arplexam 2.5 mg/0.625 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Arplexam 5 mg/1.25 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Arsenical devitalizing fibre **21**
 Artaxin (Glucosamine) **503**
 Artelac (Hypromellose) **686**
 Artemether & Lumefantrine **624**
 Arthrogard **523**
 ArthroStop (Proenzi rapid+ХД) **524**
 Articaine & Epinephrine **531**
 Artiss (Fibrinogen sealant) **109**
 Artiss (Fibrinogen sealant) **697**
 Arulatan (Latanoprost) **678**
 Arutimol* (Timolol) **677**
 Aroxol **629**
 ASA Krka (Acetylsalicylic acid) **544**
 ASA Krka (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Asclera* (Polidocanol) **184**
 Ascorbic acid **68**
 Asentra (Sertraline) **601**
 Asfotase alfa **86**
 Asicor (Milrinone) **161**
 Asketon (Diosmin & Hesperidin) **185**
 Askina (МН) **235**
 Askina Calgitrol AG (Askina) **235**
 Askina Derm (Askina) **235**
 Askina Gel (Askina) **235**
 Askina Heel (Askina) **235**
 Askina Hydro (Askina) **235**
 Askina Transorbent (Askina) **235**
 Askina Transorbent Border (Askina) **235**
 Askina Transorbent Sacrum (Askina) **235**
 Asolfena (Solifenacin succinate) **293**
 Asparaginase **456**
 Aspendos (Modafinil) **607**
 Aspetax Adiparm (Acetylsalicylic acid) **544**
 Aspetax Protect Adiparm (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Aspirin (Acetylsalicylic acid) **544**
 Aspirin C (Acetylsalicylic acid & Ascorbic acid) **545**
 Aspirin complex **546**
 Aspirin complex hotdrink **546**
 Aspirin Protect 100 (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Aspirin Ultra (Acetylsalicylic acid) **544**
 Asprevent (Montelukast sodium) **649**
 Astator (Atorvastatin) **218–219**
 Astera homeopathica Sensitive (ХПП) **713**
 Atacand (Candesartan) **209**
 Atarax (Hydroxyzine) **590**
 Atazanavir & Cobicistat **390**
 Atazanavir **382**
 Atenolol **188**
 Atenolol Sopharma (Atenolol) **188**
 Atimos (Formoterol) **639**
 Atinepte (Tianeptine) **605**
 Atioprine (Azathioprine) **491**
 Ativan* (Lorazepam*) **589**

AtomineX (Atomoxetine) **606**
 Atomoxetine **606**
 Atomoxetine Actavis (Atomoxetine) **606**
 Atordapin 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Atordapin 5 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Atorgamma (Atorvastatin) **218–219**
 Atorgen (Atorvastatin) **218–219**
 Atoris (Atorvastatin) **218–219**
 Atorva (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine **225**
 Atorvastatin **218–219**
 Atorvastatin AL (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin Aurobindo (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin Billev (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin Ecopharm (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin Genericon (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvastatin Pfizer (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvin (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvostat (Atorvastatin) **218–219**
 Atorvostat K (Atorvastatin) **218–219**
 Atosiban **271**
 Atozet 10 mg/10 mg (Ezetimibe & Atorvastatin) **224**
 Atozet 10 mg/20 mg (Ezetimibe & Atorvastatin) **224**
 Atozet 10 mg/40 mg (Ezetimibe & Atorvastatin) **224**
 Atozet 10 mg/80 mg (Ezetimibe & Atorvastatin) **224**
 Atracurium **510**
 Atropine **32**
 Atropine **679**
 Atropine Sopharma (Atropine) **32**
 Atropine Vision (Atropine) **679**
 Atrovent N* (Ipratropium bromide) **647**
 Augmentin (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Augmentin ES (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Augmentin SR (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Aulin (Nimesulide) **504**
 Auronal (Felodipine) **196**
 Aurorix (Moclobemide) **601**
 Autan family **629**
 Avamys (Fluticasone) **632–633**
 Avanafil **295**
 Avanor (Atorvastatin) **218–219**
 Avanor plus 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Avanor plus 5 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Avastin (Bevacizumab) **442**
 Avaxim 160 U (Hepatitis A vaccine, inactivated) **411**
 Avaxim 80 U Pediatric (Hepatitis A vaccine, inactivated) **411**
 Avelox (Moxifloxacin) **359**
 Avermol (Carvedilol) **193**
 Avlosulfon* (Dapsone) **377**
 Avodart (Dutasteride) **301**
 Avonex (Interferon beta-1a) **471**
 Axalanx (Pramipexole) **573**
 Axanum* (Acetylsalicylic acid) **544**
 Axanum* (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Axetine (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Axetine (Cefuroxime sodium) **337**
 Axid (Nizatidine) **24**
 Axura (Memantine) **613**
 Axympa (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Azactam* (Aztreonam) **343**
 Azalia (Desogestrel) **276**
 Azapentacene **685**
 Azarga (Timolol & Brinzolamide) **677**
 Azathioprine **491**
 Azathioprine Teva (Azathioprine) **491**

Azatril* (Azithromycin) **347–348**
 Azax (Azithromycin) **347–348**
 Azecort (Fluticasone & Azelastine) **633**
 Azelaic acid **258**
 Azelastine **632, 664, 682**
 Azithromycin **347, 669**
 Azithromycin Chemax Pharma (Azithromycin) **347–348**
 AzitroFort (Azithromycin) **347–348**
 Azitrox (Azithromycin) **347–348**
 Azlocillin **328**
 Azlocillin Actavis* (Azlocillin) **328**
 Azopt (Brinzolamide) **676**
 Azosin (Alfuzosin) **299**
 Azpizal (Acetylsalicylic acid) **544**
 Aztreonam **343**
 Azyter (Azithromycin) **669**

B

Babynos colic cream **31**
 Baclofen **513**
 Baclofen Polpharma (Baclofen) **513**
 Bacteripime (Cefepime) **342**
 Bactroban (Mupirocin) **240**
 BAL in oil* (Dimercaprol*) **690**
 Balcoga **295–296**
 Baneocin (Neomycin & Bacitracin) **241**
 Baraclude (Entecavir) **385**
 Baricitinib **482**
 Barium sulfate **706**
 Barusiban* **305**
 Basic bicarbonate hemodialysis concentrate 8,4% **151**
 Batrafen (Ciclopirox) **230**
 Baxogar (Ibandronic acid) **518**
 BCG immunotherapeuticum **475**
 BCG vaccine, freeze dried (Mycobacterium bovis BCG vaccine) **407**
 BCG vaccine, freeze dried 0,05 mg/dose (Mycobacterium bovis BCG vaccine) **407**
 Beclometasone dipropionate **645**
 Becometasone & Formoterol **641**
 Bedaquiline fumarate **375–376**
 Befron (Ibuprofen) **498–500**
 Belara **274**
 Belimumab **483**
 Belladonna–Homaccord (ХПП) **713**
 Belsorma* (Suvorexant) **596**
 Bemegride* **667**
 Bemfola 150 IU/0.25 ml (Follitropin alfa) **285–286**
 Bemfola 225 IU/0.375 ml (Follitropin alfa) **285–286**
 Bemfola 75 IU/0.125 ml (Follitropin alfa) **285–286**
 Bemiparin **94**
 Benalgin **546**
 Benazepril & Hydrochlorothiazide **205**
 Benazepril **200**
 Benazepril HCS ESP Pharma 20 mg/25 mg (Benazepril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Bendafolin (Calcium folinate) **695–696**
 Bendamustine **421**
 Bendamustine Accord (Bendamustine) **421**
 Bendamustine Mylan (Bendamustine) **421**
 Bendamustine Sandoz (Bendamustine) **421**
 Benepali (Etanercept) **488**
 Benfogamma (Benfotiamine) **69**

Benfoneurovit (Benfothiamine & Cyanocobalamine & Pyridoxine) **73**
 Benfothiamine **69**
 Benfothiamine & Cyanocobalamine & Pyridoxine **73**
 Benfotiamine Renantos (Benfothiamine) **69**
 Bengay **506**
 Benlek **546**
 Benlysta (Belimumab) **483**
 Benosen (ХД) **594**
 Benoxi Unimed Pharma (Oxybuprocaine) **682**
 Bentiramide **700**
 Benzalkonium **252**
 Benzalkonium chloride **268**
 Benzathine benzylpenicillin* **329**
 Benzocaine & Levomenthol & Procaine **530**
 Benzoyl peroxide **257**
 Benzydamine **17, 271**
 Benzyl benzoate **628–629**
 Benzylpenicillin **329**
 Bepanthen **235**
 Beractant **667**
 Berberis homaccord (ХПП) **713**
 Berinert **152**
 Beriplex P/N 1000 IU (Human prothrombin complex) **114**
 Beriplex P/N 500 IU (Human prothrombin complex) **114**
 Berlidorm (Nitrazepam) **592**
 Berlipril (Enalapril) **201**
 Besilesomab **710**
 Bestiflex joint (ХД) **503**
 Betablockade (Metoprolol) **191**
 Betac (Betaxolol) **189**
 Betaclav (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Betaderm (Betamethasone dipropionate & Gentamicin) **248**
 Betadine (Povidone–Iodine) **252**
 Betaferon (Interferon beta–1b) **471**
 Betafusin (Betamethasone dipropionate & Gentamicin) **248**
 Betagen (Betahistine) **619**
 Betahistine **619**
 Betahistine Aurobindo (Betahistine) **619**
 Betahistine Vitania (Betahistine) **619**
 Betaloc ZOK (Metoprolol) **191**
 Betamethasone & Fusidic acid **248**
 Betamethasone & Gentamicin & Clotrimazole **249**
 Betamethasone & Gentamycin **674**
 Betamethasone **312**
 Betamethasone dipropionate & Betamethasone Sodium phosphate **312**
 Betamethasone dipropionate & Gentamicin **248**
 Betamethasone dipropionate & Salicylic acid **250**
 Betamethasone dipropionate **244**
 Betamethasone valerate & Clioquinol **247**
 Betamethasone valerate & Gentamicin **249**
 Betamethasone valerate **244–245**
 Betapres (Bisoprolol & Acetylsalicylic acid) **190**
 Betaserc (Betahistine) **619**
 Betaxolol **189, 677**
 Betazon (Betamethasone valerate) **244–245**
 BetazonGent (Betamethasone valerate & Gentamicin) **249**
 BetazonTab (Betamethasone) **312**
 Betazontrio (Betamethasone & Gentamicin & Clotrimazole) **249**
 Betnovate (Betamethasone valerate) **244–245**
 Betnovate C (Betamethasone valerate & Clioquinol) **247**
 Betoptic S (Betaxolol) **677**
 Bevacizumab **442**
 Bevacomb 5 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Bevit forte **74**
 Bezalera (Levocetirizine) **664**
 Bezlotoxumab **399**
 Biafine (Trolamine) **236**
 Bibloc (Bisoprolol) **189**
 Bibloc H (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bicalan (Bicalutamide) **465**
 Bicalodex (Bicalutamide) **465**
 Bicalutamide **465**
 Bicalutamide Accord (Bicalutamide) **465**
 Bicalutamide Actavis (Bicalutamide) **465**
 Bicalutamide Kabi (Bicalutamide) **465**
 Bicatlon (Bicalutamide) **465**
 BiCNU (Carmustine) **423**
 Bicromat (Cromoglycic acid) **682**
 Bicusan (Bicalutamide) **465**
 Biflox (Fluoxetine) **600**
 Bifodron (Risedronic acid) **519**
 Bifonazole **227**
 Bifunal (Bifonazole) **227**
 Bilastine **664**
 Bilobil (Ginkgo folium) **612**
 Bilobil Forte (Ginkgo folium) **612**
 Bilobil Intens (Ginkgo folium) **612**
 Biltricide* (Praziquantel) **625**
 Bimagan (Bimatoprost) **678**
 Bimatoprost **678**
 Bimatoprost Sandoz (Bimatoprost) **678**
 Bimatoprost Tiefenbacher (Bimatoprost) **678**
 BindRen* (Colestilan) **695**
 Binozyt (Azithromycin) **347–348**
 Bio-balance (ХД) **89**
 Bio-balance baby (ХД) **90**
 Biocardin (Dipyridamole) **100**
 Biodroxil (Cefadroxil) **334**
 Bio-Gia (ХД) **90**
 Biolectra (ХД) **82**
 Biolectra Magnesium (Biolectra) **82**
 Biolectra Magnesium 300 direct (Biolectra) **82**
 Biolectra Magnesium forte (Biolectra) **82**
 Biolin (Nimesulide) **504**
 Bionoda (Capecitabine) **429**
 Bioparox (Fusafungine) **638**
 Biopoint (Epoetin theta) **127**
 Bioprazol (Omeprazole) **26**
 Biotrue **687**
 Biozin (ХД) **76**
 Biozin kids (ХД) **76**
 Biozin mama (ХД) **76**
 Biperiden **569**
 Biphozyl **151**
 Bi–Profenid (Ketoprofen) **500**
 Biprol (Bisoprolol) **189**
 Birch bark extract **234**
 BiResp Spiromax 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Bi–Rovamet (Spiramycin & Metronidazole) **361**
 Bisacodyl **40–41**
 Bisacodyl Sopharma (Bisacodyl) **40–41**
 Bisalax (Bisacodyl) **40–41**
 Biseptol (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**

Biseptol (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Biseptol 120 (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Biseptol 480 (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Bismuth subcitrate & Tetracycline & Metronidazole **28**
 Bisogamma (Bisoprolol) **189**
 BisoHexal (Bisoprolol) **189**
 Bisoplus AL 10 mg/12,5 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoprolol & Acetylsalicylic acid **190**
 Bisoprolol & Amlodipine **195**
 Bisoprolol & Hydrochlorothiazide **194**
 Bisoprolol & Perindopril **208**
 Bisoprolol **189**
 Bisoprolol ESP Pharma (Bisoprolol) **189**
 Bisoprolol Vitania (Bisoprolol) **189**
 Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC 10 mg/25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC 10 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC 2.5 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC 5 mg/12,5 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC 5 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Bisor (Bisoprolol) **189**
 Bisostad (Bisoprolol) **189**
 Bivalirudin* **92**
 Bivolet (Nebivolol) **192**
 Bixbera (Ivabradine) **165**
 Blastomat (Temozolomide) **424**
 Bleomycin **438–438**
 Bleomycin Medac (Bleomycin) **438–438**
 Bleomycin Teva* (Bleomycin) **438–438**
 Blinatumomab **442**
 Blincyto (Blinatumomab) **442**
 BlockMAX (Ibuprofen) **498–500**
 BlockMAX for kids (Ibuprofen) **498–500**
 BlockMAX forte (Ibuprofen) **498–500**
 Bloctimo (Mometasone) **633**
 Blokbis (Bisoprolol) **189**
 Blokbis ASA 10 mg/100 mg (Bisoprolol & Acetylsalicylic acid) **190**
 Blokbis ASA 10 mg/75 mg (Bisoprolol & Acetylsalicylic acid) **190**
 Blokbis ASA 5 mg/100 mg (Bisoprolol & Acetylsalicylic acid) **190**
 Blokbis ASA 5 mg/75 mg (Bisoprolol & Acetylsalicylic acid) **190**
 Blokbis Cor (Bisoprolol) **189**
 Blood coagulation factor IX **112**
 Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor **111**
 Blood coagulation factor VIII **110**
 Blood coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity **111**
 Blood coagulation factor X **112**
 Blood coagulation factor XIII **112**
 Bloonis (Olanzapine) **582**
 Bocho baby **235**
 Bonadea **274**
 Bonartos (Glucosamine) **503**
 Bonasol once weekly* (Alendronic acid) **517**
 Bondulk (Travaprost) **678**
 Bonefos (Clodronic acid) **517**

Bonefurbit (Ibandronic acid) **518**
 Bonviva (Ibandronic acid) **518**
 Boostrix (Diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine) **404**
 Boostrix Polio [Diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis (inactivated) adsorbed vaccine] **417**
 Bopindolol* **187**
 Bortega (Bortezomib) **456**
 Bortesomid Synthron (Bortezomib) **456**
 Bortesomid Teva (Bortezomib) **456**
 Bortezomib **456**
 Bortezomib Accord (Bortezomib) **456**
 Bortezomib Actavis (Bortezomib) **456**
 Bortezomib Hospira (Bortezomib) **456**
 Bortezomib Sandoz (Sandoz d.d.) **456**
 Bortezomib SUN (Bortezomib) **456**
 Bortezomib Tchaikapharma (Bortezomib) **456**
 Bosentan **174**
 Bosentan Accord (Bosentan) **174**
 Bosentan Sandoz (Bosentan) **174**
 Bosentan Welding (Bosentan) **174**
 Botox **512**
 Botulinum antitoxin **397**
 Bovine lung surfactant **667**
 Brabio (Glatiramer acetate) **477**
 Braltus (Tiotropium bromide) **647**
 Brastoryn (Temozolomide) **424**
 Braunol (Povidone–Iodine) **252**
 Braunovidon (Povidone–Iodine) **252**
 Braunovidon 10% impregnated dressing (Povidone–Iodine) **252**
 Bravelle 75 (Urofollitropin) **288**
 Bravyol (Nebivolol) **192**
 Breakyl (Fentanyl) **540**
 Breakyl Start (Fentanyl) **540**
 Brediwa (Ivabradine) **165**
 Breletroz (Letrozole) **466–467**
 Brentuximab vedotin **443**
 Brevenox (Quetiapine) **583**
 Brieka (Pregabalin) **567**
 Brilgau (Brimonidine) **675**
 Brilique (Ticagrelor) **103**
 Brimica Genuair (Acidinium bromide & Formoterol fumarate dyhydrate) **644**
 Brimonidine **260, 675**
 Brinavess (Vernakalant) **158**
 Brinerdin* (Reserpine & Clopamide & Dihydroergocristine) **174**
 Brintellix (Vortioxetine) **605**
 Brinzolamide & Brimonidine **676**
 Brinzolamide **676**
 Brinzolamide Actavis (Brinzolamide) **676**
 Brinzolamide Sandoz (Brinzolamide) **676**
 Brivact (Brivaracetam) **564**
 Brivaracetam **564**
 Brivir* (Brivudine) **379**
 Brivudine* **379**
 Brizadot (Brinzolamide) **676**
 Bromazepam **588**
 Bromazepam–Tchaikapharma (Bromazepam) **588**
 Bromfenac **673**
 Bromhexin Actavis (Bromhexine) **656**
 Bromhexin Sopharma (Bromhexine) **656**
 Bromhexine **656**
 Bromocriptine **270**

Bromocriptine Sopharma (Bromocriptine) **270**
 Bronchalis-Heel (XΠΠ) **713**
 Bronchetamin (Butamirate) **658**
 Bronchicum **651**
 Bronchicum Compressed Lozenges (Bronchicum) **651**
 Bronchicum elixir (Bronchicum) **651**
 Bronchicum elixir S (Bronchicum) **651**
 Bronchicum pastillen (Bronchicum) **651**
 Bronchikast (Montelukast sodium) **649**
 Bronchitol (Mannitol) **657**
 Broncholytin (Glaucie & Ephedrine) **660**
 Bronchostop **17**
 Bronchostop pastilles **651**
 Bronchostop syrup **652**
 Broncho-Vaxom **407**
 Broncho-Vaxom Adults (Broncho-Vaxom) **407**
 Broncho-Vaxom Children (Broncho-Vaxom) **407**
 Bronchovital kids **660**
 Brufen (Ibuprofen) **498–500**
 Brufen Forte (Ibuprofen) **498–500**
 Brufen Retard (Ibuprofen) **498–500**
 Bryaconeel (XΠΠ) **713**
 Budenofalk (Budesonide) **49**
 Budenofalk Uno (Budesonide) **49**
 Budesonide/Formoterol Teva 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budesonide/Formoterol Teva 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V. 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budesonide/Formoterol TevaPharma B.V. 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budesonide & Formoterol **641–642**
 Budesonide **49, 632, 645–646**
 Budesonide CP (Budesonide) **632**
 Budesonide Forte (Budesonide) **645–646**
 Budesonide Mite (Budesonide) **645–646**
 Budesonide Teva (Budesonide) **632**
 Budesonide Wyvern (Budesonide) **632**
 Budfor 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budfor 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budfor 80 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Budiar Jet (Budesonide) **645–646**
 Budiar MDI (Budesonide) **645–646**
 Budiar Jet 200 (Budesonide) **632**
 Bufomix Easyhaler 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Bufomix Easyhaler 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Bupivacaine **531**
 Buprenorphin Actavis (Buprenorphine) **617**
 Buprenorphin G.L. (Buprenorphine) **617**
 Buprenorphine **542, 617**
 Buprenorphine Alkaloid (Buprenorphine) **617**
 Buprenorphine Sandoz (Buprenorphine) **542**
 Bupropion & Naltrexon **51**
 Bupropion **602**
 Buscolysin (Butylscopolamine) **33**
 Buserelin **460–461**
 Buspirone* **590**
 Busulfan **423**
 Busulfan Fresenius Kabi (Busulfan) **423**
 Butamirate **658**
 Buto-Asma (Salbutamol) **640**

Butoconazole **262**
 Butylscopolamine **33**
 Bydureon (Exenatide) **67**
 Byol (Bisoprolol) **189**



Cabaser* (Cabergoline) **270**
 Cabazitaxel **434**
 Cabergoline **270**
 Cabozantinib **449**
 Cadexomer Iodine **235**
 Caduet 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Caduet 5 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Caffeine **607**
 Caffeine and sodium benzoate **699**
 Caffetin cold **548**
 Caffetin forte **548**
 Caffetin Menstrual (Ibuprofen) **498–500**
 Caffetin SC (Paracetamol & Propyphenazone & Caffeine) **554**
 Caffetin SC **548**
 Calcipos-D forte (XΔ) **77**
 Calcipotriene (Calcipotriol) **238**
 Calcipotriol & Betamethasone **238**
 Calcipotriol **238**
 Calcitonin **320**
 Calcitriol **71**
 Calcium & Colecalciferol **81**
 Calcium dobesilate **186**
 Calcium folinate **695–696**
 Calcium Folate Actavis (Calcium folinate) **695–696**
 Calcium Folate Ebewe (Calcium folinate) **695–696**
 Calcium Folate ESP (Calcium folinate) **695–696**
 Calcium Folate Sandoz (Calcium folinate) **695–696**
 Calcium Folate Stada (Calcium folinate) **695–696**
 Calcium gluconicum Sioharm **80**
 Calcium polystyrene sulphonate **694**
 Calcium-Magnesium-Zinc (XΔ) **80**
 Calcium-Sandoz forte **81**
 Calgel **17**
 Calgevax (BCG immunotherapeuticum) **475**
 Calipra (Atorvastatin) **218–219**
 Callergin **663**
 Calmaben (Diphenhydramine) **662**
 Calmacin (XΔ) **77**
 Calmacin forte (XΔ) **77**
 Calpol (Paracetamol) **551–553**
 Calpol 6+ (Paracetamol) **551–553**
 Calumid (Bicalutamide) **465**
 Calutide (Bicalutamide) **465**
 Calypsol (Ketamine) **528**
 Caminard (Dutasteride) **301**
 Campto (Irinotecan) **458**
 Canagliflozin & Metformin **62**
 Canagliflozin hemihydrate **66**
 Cancidas (Capsosungin) **371**
 Candecard (Candesartan) **209**
 Candecard Duo 16 mg/10 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Candecard Duo 16 mg/5 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Candecard Duo 8 mg/10 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**

Candecard Duo 8 mg/5 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Candecard H 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candecard H 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candekon (Candesartan) **209**
 Candegamma (Candesartan) **209**
 Candesartan Actavis (Candesartan) **209**
 Candertan (Candesartan) **209**
 Candertan HCT 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candertan HCT Actavis 32 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candertan HCT Actavis 32 mg/25 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesagen (Candesartan) **209**
 Candesartan & Amlodipine
 Candesartan & Hydrochlorothiazide **212**
 Candesartan **209**
 Candesartan HCT Actavis 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HCT Actavis 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HCT Jubilant 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HCT Jubilant 32 mg/25 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HTC Aurobindo 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HTC Aurobindo 32 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HTC Aurobindo 32 mg/25 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan HTC Aurobindo 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candesartan ratiopharm 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candestar (Candesartan) **209**
 Candestar H 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Candestar H 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Canespor (Bifonazole) **227**
 Canesten (Clotrimazole) **227–228, 263**
 Canesten Gyn 1 (Clotrimazole) **227–228**
 Canesten Gyn 1 (Clotrimazole) **263**
 Canesten Gyn 3 (Clotrimazole) **227–228**
 Canesten Gyn 3 (Clotrimazole) **263**
 Cangrelor **98**
 Cantab (Candesartan) **209**
 Capecitabine **429**
 Capecitabine Actavis (Capecitabine) **429**
 Capecitabine Glenmark (Capecitabine) **429**
 Capecitabine Sandoz (Capecitabine) **429**
 Capecitabine Zentiva (Capecitabine) **429**
 Capeda (Capecitabine) **429**
 Caprelsa (Vandetanib) **455**
 Capsicum renantus **535**
 Capsicum Renantos **506**
 Capsifen (Ibuprofen) **498–500**
 Capsiplast Emca **506**
 Capsosungin **371**
 Capsosungin Sandoz (Capsosungin) **371**
 Captopril **200**
 Captopril Sopharma (Benazepril) **200**
 Caramlo 16 mg/10 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Caramlo 8 mg/5 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Carbamazepin Actavis (Carbamazepine) **562**
 Carbamazepine **562**
 Carbenicillin* **326**
 Carbocisteine **656**
 Carbomers **686**
 Carbophos* **47**
 Carboplatin **440**
 Carboplatin Actavis (Carboplatin) **440**
 Carboplatin Ebewe (Carboplatin) **440**
 Carboplatin Teva (Carboplatin) **440**
 Carboprost Tromethamine **266**
 Carbosorb activatus (Medicinal charcoal) **47**
 Cardesart (Candesartan) **209**
 Cardesart-Co 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Cardesart-Co 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Cardesart-Co 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Cardesart-Co 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Cardifrend (Ramipril) **203**
 Cardifrend-Co 2.5 mg/12.5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Cardifrend-Co 5 mg/12.5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Cardifrend-Co 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Cardiopiant **167**
 Cardioprin 100 mg (Acetylsalicylic acid) **544**
 Cardioprin 100 mg (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Cardioprin 75 mg (Acetylsalicylic acid) **544**
 Cardioprin 75 mg (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Cardiostad (Nebivolol) **192**
 Cardiostad Plus 5 mg/12.5 mg (Nebivolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Cardioxane* (Dexrazoxane) **696**
 Cardura (Doxazosin) **172**
 Cardura XL (Doxazosin) **172**
 Carfilzomib **457**
 Carivalan 12,5 mg/5 mg **195**
 Carivalan 12,5 mg/7,5 mg **195**
 Carivalan 25 mg/5 mg **195**
 Carivalan 6,25 mg/5 mg **195**
 Carivalan 6,25 mg/7,5 mg **195**
 Carivalan 75 mg/5 mg **195**
 Carminativum babynos colic drops **31**
 Carmolis **507**
 Carmustine **423**
 Carsil (Silymarin) **40**
 Carsil Max (Silymarin) **40**
 Carteolol* **187**
 Cartilasin plus (ХД) **523**
 Carvecare (Carvedilol) **193**
 Carvedil (Carvedilol) **193**
 Carvedilgamma (Carvedilol) **193**
 Carvedilol & Ivabradine **195**
 Carvedilol **193**
 Carvedilol Grindeks* (Carvedilol) **193**
 Carvedilol Medica (Carvedilol) **193**
 Carvedilol-ratiopharm (Carvedilol) **193**
 Carveheal (Carvedilol) **193**
 Carvetrend (Carvedilol) **193**

Carvilex (Carvedilol) **193**
 Casodex (Bicalutamide) **465**
 Castor oil **42**
 Cataflam (Diclofenac) **494**
 Cathejell with Lidocaine **532**
 Cationorm **686**
 Caustinerve arsenical **21**
 Caustinerve forte, arsenic free **21**
 Cavinton (Vinpocetine) **609**
 Cavinton Forte (Vinpocetine) **609**
 Cazap H 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Cazap H 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 CEC (Cefaclor) **335**
 CEC 500 (Cefaclor) **335**
 Cedax (Ceftibuten) **341**
 Cefaclor **335**
 Cefaclor Alkaloid (Cefaclor) **335**
 Cefadroxil **334**
 Cefakliman* (Cimicifugae rhizoma) **272**
 Cefaleksin Kalugerovo (Cefalexin) **334**
 Cefalexin **334**
 Cefalotin* **334**
 Cefamadar (ХПП) **713**
 Cefamandole* **336**
 Cefasel (Sodium selenite) **84**
 Cefasilymarin (Silymarin) **40**
 Cefatox **475**
 Cefazolin **335**
 Cefazolin Actavis (Cefazolin) **335**
 Cefazolin Hospira (Cefazolin) **335**
 Cefazolin Panpharma (Cefazolin) **335**
 Cefazolin Sandoz (Cefazolin) **335**
 Cefazolin–MIP (Cefazolin) **335**
 Cefdinir* **338**
 Cefepime **342**
 Cefepime Kabi (Cefepime) **342**
 Cefepime MIP (Cefepime) **342**
 Cefetamet* **338**
 Cefixime **338**
 Cefixime ABR (Cefixime) **338**
 Cefixime Actavis (Cefixime) **338**
 Cefixime* **338**
 Cefobid (Cefoperazone) **339**
 Cefoperazone & Sulbactam **339**
 Cefoperazone **339**
 Cefoperazone ABR (Cefoperazone) **339**
 Cefotaxim Panpharma (Cefotaxime) **339**
 Cefotaxime **339**
 Cefotaxim–Tchaikapharma (Cefotaxime) **339**
 Cefox (Cefotaxime) **339**
 Cefpirome* **343**
 Cefpodoxime **340**
 Cefpodoxime Actavis (Cefpodoxime) **340**
 Cefpodoxime ESP Pharma (Cefpodoxime) **340**
 Cefprozil **336**
 Cefsulodin* **338**
 Ceftaroline fosamil **345**
 Ceftazidime & Avibactam **341**
 Ceftazidime **340**
 Ceftazidime Hospira (Ceftazidime) **340**
 Ceftazidime Panpharma (Ceftazidime) **340**
 Ceftazim (Ceftazidime) **340**
 Ceftazim–MIP (Ceftazidime) **340**
 Ceftibuten **341**
 Ceftizoxime* **338**
 Ceftolozane & Tazobactam **346**
 Ceftriaxone **342**
 Ceftriaxone Novamed (Ceftriaxone) **342**
 Ceftriaxone Panpharma (Ceftriaxone) **342**
 Ceftriaxone RV (Ceftriaxone) **342**
 Ceftriaxone Sandoz (Ceftriaxone) **342**
 Ceftriaxone–Tchaikapharma (Ceftriaxone) **342**
 Ceftriaxon–MIP (Ceftriaxone) **342**
 Ceftrin (Ceftriaxone) **342**
 Cefuroxime Actavis (Cefuroxime sodium) **337**
 Cefuroxime axetil **336–337**
 Cefuroxime Hikma (Cefuroxime sodium) **337**
 Cefuroxime Novamed (Cefuroxime sodium) **337**
 Cefuroxime Panpharma (Cefuroxime sodium) **337**
 Cefuroxime sodium **337, 669**
 Cefuroxime–MIP (Cefuroxime sodium) **337**
 Cefzil (Cefprozil) **336**
 Celebrex (Celecoxib) **501–502**
 Celecoxib **501–502**
 Celecoxib Sandoz (Celecoxib) **501–502**
 Celestone (Betamethasone) **312**
 Celiprolol* **190**
 Celsenti (Maraviroc) **395**
 Celsior **702**
 Celvapan **411**
 Centrophenoxy (Meclofenoxate) **609**
 CentroQueen (Quetiapine) **583**
 Cerdelga (Eliglustat) **87**
 Cerebroslyn **608**
 Ceretec (Technecium exametazime labelled cells)
 Cereza (Levocetirizine) **664**
 Cerezyme (Imiglucerase) **86**
 Cerezyme 200 UI (Imiglucerase) **86**
 Cerezyme 400 UI (Imiglucerase) **86**
 Ceritinib **450**
 Cernevit **147**
 Ceroxim (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Certican (Everolimus) **484**
 Certolizumab pegol **487**
 Cerucal (Metoclopramide) **34**
 Cervarix **416**
 Cetebe (Ascorbic acid) **68**
 Cetirinox (Cetirizine) **663**
 Cetirizin Hexal (Cetirizine) **663**
 Cetiristad (Cetirizine) **663**
 Cetirizine & Pseudoephedrine **664**
 Cetirizine **663**
 Cetirizine Aurobindo (Cetirizine) **663**
 Cetlertec (Cetirizine) **663**
 Cetrotelix **309**
 Cetrotide (Cetrotelix) **309**
 Cetuximab **443**
 Cevimeline* **615**
 Cezorin (Valsartan) **211**
 CHF–BULIN (Human crimean haemorrhagic fever immunoglobulin) **400**
 Chinidin (Quinidine) **154**
 Chininum hydrochloricum* (Quinine) **624**
 Chloe (Ethinylestradiol & Cyproterone) **290**
 Chlophadon **175**
 Chlophazolin (Clonidine) **170**
 Chloramphenicol **240**
 Chloramphenicol **325**

Chlordiazepoxide **588**
 Chlorhexidine & Lidocaine **635**
 Chlorhexidine digluconate **13**
 Chlorhexidine digluconate **635**
 Chlormethine **422**
 Chlornitromycin (Chloramphenicol) **240**
 Chlornitromycin (Chloramphenicol) **325**
 Chloroprocaine **531**
 Chloropyramine **237**
 Chloropyramine **662–663**
 Chloroquine **623**
 Chlorphenol–Camphora **251**
 Chlorpromazine **575**
 Chlorpromazine Sopharma (Chlorpromazine) **575**
 Chlorprothixen Zentiva (Chlorprothixene) **580**
 Chlorprothixene **580**
 Chlorquinaldol H* (Hydrocortisone & Chlorquinaldol) **246**
 Chlorthalidone **176**
 Chologol* **37**
 Cholecystokinin (Pacreozymin) **700**
 Cholib 145 mg/20 mg (Fenofibrate & Simvastatin) **224**
 Cholic acid **37**
 Cholic acid FGK (Cholic acid) **37**
 Chondroitin sulfate **503**
 Chondrostad (Glucosamine) **503**
 Chondrostad **523**
 Chondrosave (XII) **523**
 Choriogonadotropin alfa **285**
 Choriomon (Chorionic gonadotrophin) **284**
 Chorionic gonadotrophin **284**
 Chromium [⁵¹Cr] chromate labbeled cells **710**
 Chrono 72 (Levonorgestrel) **277**
 Cialis (Tadalafil) **296**
 Cibacen (Benazepril) **200**
 Cibadrex 10 mg/12,5 mg (Benazepril & Hydrolorothiazide) **205**
 Cibadrex 20 mg/25 mg (Benazepril & Hydrolorothiazide) **205**
 Cicatridina (MI) **235**
 Cicatridina vaginalette **(235)**
 Ciclesonide **646**
 Ciclo (Ciclosporine) **490**
 Ciclopirox **230**
 Ciclosporin **684**
 Ciclosporin Alkaloid (Ciclosporine) **490**
 Ciclosporine **490**
 Ciclotau (Ciclopirox) **230**
 Cifran (Ciprofloxacin) **357–358**
 Cilapenem 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Cilastem 250 mg/250 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Cilastem 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Cilazapril **201**
 Cilostazol **99**
 Cilostazol Sandoz (Cilostazol) **99**
 Ciloxan (Ciprofloxacin) **671**
 Cimicifugae rhizoma **272**
 Cimzia (Certolizumab pegol) **487**
 Cinacalcet **320**
 Cinacalcet Accord (Cinacalcet) **320**
 Cinacalcet Helm (Cinacalcet) **320**
 Cinacalcet Mylan (Cinacalcet) **320**
 Cinacalcet Sandoz (Cinacalcet) **320**
 Cinacalcet Synthon (Cinacalcet) **320**
 Cinacalcet Teva (Cinacalcet) **320**
 Cinnabsin (ХПП) **713**
 Cinnarizin Actavis (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizin Inbiotech (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizin Milve (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizin Pharma (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizin Sopharma (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizin Unipharm (Cinnarizine) **619**
 Cinnarizine & Dmenhydrinate **620**
 Cinnarizine **619**
 Cinolazepam **592**
 Cinqaero (Reslizumab) **651**
 Cipralex (Escitalopram) **599**
 Ciprinol (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprobay 200 (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprobay 400 (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprobay XR (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofibrate **221**
 Ciproflav 1% (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofloxacin **357–358, 671**
 Ciprofloxacin ABR (Ciprofloxacin) **671**
 Ciprofloxacin Actavis (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofloxacin Auribindo (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofloxacin Ecopharm (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofloxacin Hikma (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprofloxacin Sopharma (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprolon (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciprox (Ciprofloxacin) **357–358**
 Ciqorin* (Ciclosporine) **490**
 Cisatracurium **511**
 Cisaxa (Cisatracurium) **511**
 Cisplatin **441**
 Cisplatin Accord (Cisplatin) **441**
 Cisplatin Ebewe (Cisplatin) **441**
 Citalec Zentiva (Citalopram) **598**
 Citalon (Citalopram) **598**
 Citalopram **598**
 Citalopram Vitania (Citalopram) **598**
 Citanem 250 mg/250 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Citeral (Ciprofloxacin) **357–358**
 Citicoline **608**
 Citrovit Plus (Ascorbic acid) **68**
 Citrovit Plus Zinc (Ascorbic acid) **68**
 Citrovit Vitamin C (Ascorbic acid) **68**
 Cladribine **428**
 Clarelux (Clobetasol propionate) **246**
 Clarithrogen XR* (Clarithromycin) **349**
 Clarithromycin **349**
 Clarithromycin ABR (Clarithromycin) **349**
 Clarithromycin Lek (Clarithromycin) **349**
 Clarithromycin Ratiopharm (Clarithromycin) **349**
 Clarithromycin Sandoz (Clarithromycin) **349**
 Clarithromycin Vitania (Clarithromycin) **349**
 Claritine (Loratadine) **666**
 Clarzole (Letrozole) **466–467**
 Clear 700
 Clearblue compact (Clearview) **700**
 Clearview **700**
 Clearview hCG II (Clearview) **700**
 Clemastin Actavis (Clemastine) **662**
 Clemastine **662**
 Clenbuterol **648**
 Clenbuterol Sopharma (Clenbuterol) **648**
 Clenil (Beclometasone dipropionate) **645**
 Clenil Jet (Beclometasone dipropionate) **645**
 Cleopa (Exemestane) **466**
 Clexane (Enoxaparin Sodium) **94**
 Climara (Estradiol) **278**

Climen **290**
 Climox (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Clindamycin **257, 351**
 Clindamycin ABR (Clindamycin) **351**
 Clindamycin Actavis (Clindamycin) **351**
 Clindamycin Kabi (Clindamycin) **351**
 Clindamycin–MIP (Clindamycin) **351**
 Clinimix N14 G30E **132**
 Clinimix N9 G20E **132**
 Clinoleic **129**
 Clivarin (Reviparin Sodium) **96**
 Clivarin Pen (Reviparin Sodium) **96**
 Clobederm (Clobetasol propionate) **246**
 Clobetasol propionate **246**
 Clodronic acid **517**
 Clofazimine* **377**
 Clomifne **289**
 Clomipramine **598**
 Clonareks (Clonazepam) **562**
 Clonazepam **562**
 Clonidine **170**
 Clopez (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel & Acetylsalicylic acid **100**
 Clopidogrel **99**
 Clopidogrel Accord (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Actavis (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel AL (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Genericon (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel GSK* (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Invent Farma (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Jenson (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Medico Uno (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Pentafarma (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Pfizer (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Ratiopharm (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Romastru* (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Stada (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel Vale Pharmaceuticals (Clopidogrel) **99**
 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg (Clopidogrel & Acetylsalicylic acid) **100**
 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg (Clopidogrel & Acetylsalicylic acid) **100**
 Clopidogrel/ASA Billev 75 mg/100 mg (Clopidogrel & Acetylsalicylic acid) **100**
 Clopidogrel/ASA Billev 75 mg/75 mg (Clopidogrel & Acetylsalicylic acid) **100**
 Clopidostad (Clopidogrel) **99**
 Clopigamma (Clopidogrel) **99**
 Clopipeg (Clopidogrel) **99**
 Clopitan (Clopidogrel) **99**
 Clopix (Clopidogrel) **99**
 Clopixol (Zuclopenthixol) **581**
 Clopixol Acuphase (Zuclopenthixol) **581**
 Clopixol Depot (Zuclopenthixol) **581**
 Cloroden (Clopidogrel) **99**
 Clostilbegyt (Clomifne) **289**
 Clotrimazol (Clotrimazole) **227–228**
 Clotrimazol (Clotrimazole) **263**
 Clotrimazol Hexal (Clotrimazole) **227–228**
 Clotrimazole **227–228, 263**
 Clotrimazole ABR (Clotrimazole) **227–228**
 Clovate (Clobetasol propionate) **246**
 Cloxacillin* **330**
 Clozapine **581**
 Cluvot 1250 (Blood coagulation factor XIII) **112**
 Cluvot 250 (Blood coagulation factor XIII) **112**
 Coagadex (Blood coagulation factor X) **112**
 Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0.625 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1.25 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1.25 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2.5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2.5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Co–Amoxiclav (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Coaxil (Tianeptine) **605**
 Co–beneldopa (Levodopa & Benserazide) **569**
 Cobimetinib hemifumarate **450**
 Cocaine* **535**
 CoCandesargen 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 CoCandesargen 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Co–careldopa (Co–careldopa) **570**
 Cocculine (ХПП) **713**
 Co–Codamol 1000 mg/60 mg (Paracetamol & Codeine phosphate) **539**
 Co–Codamol 500 mg/30 mg (Paracetamol & Codeine phosphate) **539**
 Codeine & Ibuprofen **537**
 Codeine* **658**
 Co–Diovan 160 mg/12.5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co–Diovan 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co–Diroton 10 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Co–Diroton 20 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Co–Enalapril – Tchaikapharma (Enalapril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Coenzyme Q₁₀ (Ubiquinone) **167**
 Coenzyme Q₁₀ plus (Ubiquinone) **167**
 Coffeinum purum* (Caffeine) **607**
 Coffeinum–Natrio benzoicum (Caffeine) **607**
 Coffergamin **556**
 Cognexil (Donepezil) **610**
 Cognexil ODT (Donepezil) **610**
 Cognomem (Memantine) **613**
 Co–Hypertonic 50 mg/12.5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Co–Irbec 150 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Co–Irbec 300 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Co–Irbesartan 150 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Co–Irbesartan 300 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Co–Irbesartan 300 mg/25 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Colchicine **516**
 Colchicum–Dispert (Colchicine) **516**
 Colchimex (Colchicine) **516**
 Coldrex **548**
 Coldrex hotrem **548**

Coldrex HotRem Honey & Lemon (Coldrex hotrem) **548**
 Coldrex HotRem Lemon (Coldrex hotrem) **548**
 Coldrex Junior Hot Drink **548**
 Coldrex laryplus **635**
 Coldrex laryplus blackberry (Coldrex laryplus) **635**
 Coldrex laryplus honey & lemon (Coldrex laryplus) **635**
 Coldrex Max Grip Berry fruit (Coldrex MaxGrip) **548**
 Coldrex Max Grip Lemon (Coldrex MaxGrip) **548**
 Coldrex MaxGrip **548**
 Coldrex Menthol active **548**
 Coldrex Night **549**
 Coldrex Night Hot Rem **549**
 Colecalciferol **71**
 Colestilan* **695**
 Co-Linipril 10 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Co-Linipril 20 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Colistin **363**
 Colistin Alvogen (Colistin) **363**
 Collagenase **237**
 Collargolum* **253**
 Colloidal bismuth subnitrate **29**
 Coltown (Ezetimibe) **222**
 Combivir **390**
 Cometriq (Cabozantinib) **449**
 Comfortex (ХД) **31**
 Concerta (Methylphenidate) **606**
 Concor AM 10 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Concor AM 10 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Concor AM 5 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Concor AM 5 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Concor Cor (Bisoprolol) **189**
 Condyline (Podophyllotoxin) **243**
 Confirm 700
 Contractubex **260**
 Controlloc (Pantoprazole) **27**
 Controlloc Control (Pantoprazole) **27**
 Converide 300 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Converide 300 mg/25 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Convulex (Valproic acid) **563**
 Convulex Chrono (Valproic acid) **563**
 Convulsofin (Valproic acid) **563**
 Coolsart 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Coolsart 20 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Coolsart 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Coolsart 40 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Copaxone (Glatiramer acetate) **477**
 Copegus (Ribavirin) **380**
 Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg (Perindopril & Indapamide) **205**
 Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg (Perindopril & Indapamide) **205**
 Corabace-Co 10 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Corabace-Co 20 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Cordaflex (Nifedipine) **197**
 Cordarone (Amiodarone) **157**

Cordibenz Plus 20 mg/25 mg (Benazepril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Corinfar 10 retard (Nifedipine) **197**
 Corinfar 20 retard (Nifedipine) **197**
 Coripren 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Coripren 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Corlontor (Ivabradine) **165**
 Cormagnésin 200 (Magnesium sulfate) **83**
 Cormagnésin 400 (Magnesium sulfate) **83**
 Corneregel (Dexpanthenol) **685**
 CoroASS 100 mg (Acetylsalicylic acid) **544**
 CoroASS 100 mg (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 CoroASS 300 mg (Acetylsalicylic acid) **544**
 Coronal (Bisoprolol) **189**
 Corsodyl Mint **13**
 Corticorelin 699
 Corticotropin realising hormone* (кортиколиберин) **307**
 Cortiment (Budesonide) **49**
 Cortineff (Fludrocortisone acetate) **310**
 Cortrosyn* (Tetracosactide*) **303**
 Corvitol (Metoprolol) **191**
 Coryol (Carvedilol) **193**
 Coryzalia (ХПП) **713**
 Co-Sartoval 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Cosentyx (Secukinumab) **490**
 Cosmegen (Dactinomycin) **436**
 Cosmofer **119**
 Cosopt (Timolol & Dorzolamide) **677**
 Cosopt PF (Timolol & Dorzolamide) **677**
 Costi (Domperidone) **34**
 Cotellic (Cobimetinib hemifumarate) **450**
 Co-Trimoxazole (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Co-Valsacor 160 mg/12.5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 320 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 320 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 320 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 320 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsacor 80 mg/12.5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsar 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valsar 80 mg/12.5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Co-Valstor 160 mg/12.5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Coverex* (Perindopril) **203**
 Coxient (Etoricoxib) **502**
 Coxtral (Nimesulide) **504**
 Cozaar (Losartan) **210**
 Cralonin (ХПП) **714**
 Cresemba (Isavuconazole) **369**
 Crestor (Rosuvastatin) **220**
 Crimean hemorrhagic fever vaccine **417**
 Crinone (Progesterone) **280**
 Crisotinib **450**
 Critipime (Cefepime) **342**

Crixivan (Indinavir) **383**
 Crizotinib **450**
 Cromoglycic acid **632, 682**
 Cromoglycic acid* **647**
 Cromorom Adipharm (Cromoglycic acid) **682**
 Cubicin (Daptomycin) **365**
 Cuprenil (Penicillamine) **505**
 Curosurf (Bovine lung surfactant) **667**
 Cusicrom (Cromoglycic acid) **632**
 Cusimolol (Timolol) **677**
 Cutivate (Fluticasone) **245**
 Cyanocobalamin **123**
 Cyclodynnon (Agni Casti fructus) **271**
 Cyclogyl (Cyclopentolate) **679–680**
 Cyclonamine (Etamsylate) **117**
 Cyclopentolate **679–680**
 Cyclophosphamide **422**
 Cymevene (Ganciclovir) **380**
 Cynarix (Extractum foliorum Cynarae) **37**
 Cynarix liquid (Extractum foliorum Cynarae) **37**
 Cynosbati fructus **77**
 Cyproheptadine **664**
 Cyproterone **289**
 Cyproterone Teva (Cyproterone) **289**
 Cyprotol (Cyproheptadine) **664**
 Cyramza (Ramucirumab) **447**
 Cystadrops (Mercaptamine) **685**
 Cystat **265**
 Cysteamine (Mercaptamine) **685**
 Cysteamine **85**
 Cystinol akut **292**
 Cytarabine **430**
 Cytarabine Accord (Cytarabine) **430**
 Cytarabine Stada (Cytarabine) **430**
 Cytisine **615**
 Cytoblastin (Vinblastine) **432**
 Cytocristin (Vincristine) **433**
 Calcium gluconicum Sopharma **80**
 Calcium phospho C **80**

D

Dabigatran etexilate **105**
 Dacarbazin Teva 200 (Dacarbazine) **423–424**
 Dacarbazine **423–424**
 Dacepton (Apomorphine) **572**
 Daclatasvir **394**
 Daclizumab **489**
 Dactinomycin **436**
 Daivobet (Calcipotriol & Betamethasone) **238**
 Daivonex* (Calcipotriol) **238**
 Daklinza (Daclatasvir) **394**
 Daktacort (Hydrocortisone & Miconazole) **250**
 Daktarin (Miconazole) **14, 229**
 Dalacin C (Clindamycin) **351**
 Dalacin T (Clindamycin) **257**
 Dalbavancin **361**
 Daleron (Paracetamol) **551–553**
 Daleron COLD 3 (Paracetamol & Ascorbic acid & Dextromethorphan) **553**
 Dalfampridine (Fampridine) **620**
 Dalsan (Citalopram) **598**
 Dalteparin Sodium **94**
 Danazol **291**

Danol* (Danazol) **291**
 Dantrium* (Dantrolene) **514**
 Dantrolene **514**
 Dapagliflozin & Metformin **63**
 Dapagliflozin propanidiol **66**
 Dapoxetine **298**
 Dapsone **377**
 Daptomycin **365**
 Daptomycin Hospira (Daptomycin) **365**
 Daratumumab **444**
 Darbepoetin alfa **124**
 Darizol (Donepezil) **610**
 Darob (Sotalol) **188**
 Darunavir & Cobicistat **390**
 Darunavir **382**
 Darunavir Mylan (Darunavir) **382**
 Darzalex (Daratumumab) **444**
 Dasabuvir **394**
 Dasatinib **450**
 Dasselta (Desloratadine) **665**
 Davercin (Erythromycin) **257**
 Daxpamil (Indapamide) **176**
 Daxpamil Duo 4 mg/1.25 mg (Perindopril & Indapamide) **205**
 Daylette **274**
 Dayrun* (Oxaprozin) **501**
 dBEST 700
 DC–BAR–MILVE (Barium sulfate) **706**
 Deanxit **610**
 Deavit **74**
 Deavit Neo (Colecalciferol) **71**
 Decapeptyl (Triptorelin) **463**
 Decapeptyl depot (Triptorelin) **463**
 Decortin H 5 (Prednisolone) **314**
 Decosept **254**
 Deep heat spray **506**
 Deep relief **506**
 Deferasirox **694**
 Deferoxamine mesilate **694**
 Defibrotide **107**
 Definax (Celecoxib) **501–502**
 Defitelio (Defibrotide) **107**
 Deflamol **234**
 Degan (Metoclopramide) **34**
 Degasin (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Dehydratin Neo (Hydrochlorothiazide) **175**
 Dehydrazid (Hydrochlorothiazide) **175**
 Dehydrocortison (Prednisone) **315**
 Delamanid **376**
 Delytba (Delamanid) **376**
 Demephan (Dextromethorphan) **658**
 De-Nol (Colloidal bismuth subnitrate) **29**
 Denoxinal (XД) **39**
 Denozumab **521**
 Dentavax **408**
 Dentinox **18**
 Dentokind (ХПП) **714**
 Deodan (БАД) **475**
 Depakine (Valproic acid) **563**
 Depakine Chrono 300 (Valproic acid) **563**
 Depakine Chrono 500 (Valproic acid) **563**
 Depo–Medrol (Methylprednisolone) **313**
 Depo–Medrol with Lidocaine (Methylprednisolone) **313**
 Depoxat (Paroxetine) **601**
 Deprexor ER (Venlafaxine) **605**
 Dequaline & Ascorbic acid **635**

Dequaline **262**
 Dercin (Gemcitabine) **431**
 Dermanox* (Enoxolone) **236**
 Dermatrix ultra **260**
 Dermazin (Silver Sulfadiazine) **241**
 Dermestril – Septem 50 (Estradiol) **278**
 Dermestril – Septem 75 (Estradiol) **278**
 Dermestril 100 (Estradiol) **278**
 Dermestril 25 (Estradiol) **278**
 Dermestril 50 (Estradiol) **278**
 Dermocort (Betamethasone valerate) **244–245**
 Dermodrin (Diphenhydramine) **237**
 Dermovate (Clobetasol propionate) **246**
 Desferal (Deferoxamine mesilate) **694**
 Desflurane* **525**
 Desinobon (Zoledronic acid) **519–520**
 Desirett (Desogestrel) **276**
 Desloratadine Zentiva (Desloratadine) **665**
 Desloratadine **665**
 Desloratadine Actavis (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Alvogen (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Cipla (Desloratadine) **665**
 Desloratadine ESP Pharma (Desloratadine) **665**
 Desloratadine GSK (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Ibermedgen (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Ratiopharm (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Sopharma (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Stada (Desloratadine) **665**
 Desloratadine Teva (Desloratadine) **665**
 Desmopressin acetate **305**
 Desogestrel **276**
 Desonide **244**
 Despra (Escitalopram) **599**
 Desybel (Desloratadine) **665**
 Detralex (Diosmin & Hesperidin) **185**
 Detrusitol (Tolterodine) **293**
 Devitalizing fibre, arsenic free **21**
 Dexafree (Dexamethasone) **672**
 Dexagel (Dexamethasone) **672**
 Dexamethason KRKA (Dexamethasone) **313**
 Dexamethasone & Chloramphenicol **674**
 Dexamethasone & Tobramycin **674**
 Dexamethasone **244, 313, 672**
 Dexamethasone Adipharm (Dexamethasone) **672**
 Dexamethasone Sopharma (Dexamethasone) **313**
 Dexamphenicol (Dexamethasone & Chloramphenicol) **674**
 Dexavenum (Dexamethasone) **313**
 Dextketoprofen **498**
 Dextketoprofen Sandoz (Dextketoprofen) **498**
 Dextketoprofen Tchaikapharma (Dextketoprofen) **498**
 Dexmedetomidine **594**
 Dexmedetomidine* **525**
 Dexofen (Dextketoprofen) **498**
 Dexofen inject (Dextketoprofen) **498**
 Dexpanthenol **235, 685**
 Dextrazoxane **696**
 Dex–Tobrin (Dexamethasone & Tobramycin) **674**
 Dextran* **128**
 Dextromethorphan **658**
 Dextromoramide* **536**
 Dextropropoxyphene* **536**
 Dextrose **144**
 Dexapocort (Dexamethasone) **244**
 DHC Continus (Dihydrocodeine) **537**
 Diab (Gliclazide) **61**
 Diab MR (Gliclazide) **61**
 Diabekan (XД) **82**
 Diabrezide* (Gliclazide) **61**
 Diabrezidum XL (Gliclazide) **61**
 Diafer **120**
 Dialgin (Metamizole sodium) **546**
 Dialgin 1000 (Metamizole sodium) **546**
 Dialgin 500 (Metamizole sodium) **546**
 Dialgin Junior 250 (Metamizole sodium) **546**
 Diamorphine (Heroin)* **536**
 Diamorphine* **537**
 Diane 35 (Ethinylestradiol & Cyproterone) **290**
 Dianeal PD4 **141**
 Dianeal PD4 Glucose 1,36% (Dianeal PD4) **141**
 Dianeal PD4 Glucose 2,27% (Dianeal PD4) **141**
 Dianeal PD4 Glucose 3,86% (Dianeal PD4) **141**
 Dianorm (XД) **47**
 Diaprel MR (Gliclazide) **61**
 Diarostad (Loperamide hydrochloride) **48**
 Diatrizoic acid **704**
 Diavron (XД) **74**
 Diazepam **588–589**
 Diazepam Actavis (Diazepam) **588–589**
 Diazepam Gerot 5 mg/2.5 ml (Diazepam) **588–589**
 Diazepam Sopharma (Diazepam) **588–589**
 Dibetics (Repaglinide) **67–68**
 Dicain (Tetracaine) **683**
 Dichlorobenzyl alcohol **636**
 Diclac (Diclofenac) **494**
 Diclac 150 ID (Diclofenac) **494**
 Diclac 75 ID (Diclofenac) **494**
 Dicloabak (Diclofenac) **673**
 Diclofenac & Omeprazole **495**
 Diclofenac & Thiamine etc. **496**
 Diclofenac **18, 494, 673**
 Diclofenac 50 Stada (Diclofenac) **494**
 Diclofenac Duo (Diclofenac) **494**
 Diclofenac Duo BMS (Diclofenac) **494**
 Diclofenac Sodium & Orphenadrine nitrate **496**
 Diclofenac Tchaikapharma (Diclofenac) **494**
 Diclofenac Vetprom (Diclofenac) **494**
 Diclogenta Adipharm **675**
 Diclonurovit (Diclofenac & Thiamine etc.) **496**
 Diclopram (Diclofenac & Omeprazole) **495**
 DicoRapid (Diclofenac) **494**
 Diclloxacin* **330**
 Dicynone (Etamsylate) **117**
 Didanosine **385**
 Dienille **274**
 Dienogest **280–281**
 Diethyl ether* **525**
 Difcid (Fidaxomicin*) **47**
 Diflazon (Fluconazole) **368**
 Diflucan (Fluconazole) **368**
 Difluena Gel (Sodium fluoride) **12**
 Difluena Lak (Sodium fluoride) **12**
 Diffet (Diphtheria and tetanus adsorbed vaccine) **406**
 Diffetkok (Adsorbed diphtheria, tetanus toxoid, and pertussis vaccine) **404**
 Diffetkok without preservative (Adsorbed diphtheria, tetanus toxoid, and pertussis vaccine) **404**
 Digitalis antitoxin* **690**
 Diglical (Gliclazide) **61**
 Diglical ER (Gliclazide) **61**
 Digoxin **153**

Digoxin Richter (Digoxin) **153**
 Digoxin Sopharma (Digoxin) **153**
 Dihydrocodeine **537**
 Dihydroergocryptine mesylate **572**
 Dilatrend (Carvedilol) **193**
 Dilceren pro infusione (Nimodipine) **198**
 Diltiazem **199**
 Diltiazem 90 retard (Diltiazem) **199**
 Diltiazem Actavis (Diltiazem) **199**
 Diltiazem Sopharma (Diltiazem) **199**
 Diltiazem Tchaikapharma (Diltiazem) **199**
 Dilzem 25 mg parenteral (Diltiazem) **199**
 Dimenhydrinat Actavis (Dimenhydrinate) **662**
 Dimenhydrinate **662**
 Dimercaprol* **690**
 Dimethyl fumarate **620**
 Dimetindene **237, 662**
 Dimex **660**
 Dinal (Amlodipine) **196**
 Dinoprostone **266**
 Dinutuximab **444**
 Dioflavon **185**
 Dioket (Diosmin) **185**
 Diosmectite **47–48**
 Diosmin & Hesperidin **185**
 Diosmin **185**
 Diosminol **185**
 Diovan (Valsartan) **211**
 Dipeptiven (Alanylglutamine) **146**
 Diphenhydramine **237, 662**
 Diphereline (Triptorelin) **463**
 Diphereline SR (Triptorelin) **463**
 Diphtheria and tetanus adsorbed vaccine **406**
 Diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine **404**
 Diphtheria, tetanus and acellular pertussis, poliomyelitis and haemophilus influenzae type B conjugated vaccine **417**
 Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated), and haemophilus type B conjugated vaccine (adsorbed) **418**
 Diphtheria, tetanus, pertussis and haemophilus type B conjugated vaccine **403**
 Diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis (inactivated) adsorbed vaccine **417**
 Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and haemophilus type B adsorbed vaccine **418**
 Diprivan (Propofol) **529–530**
 Diprogenta (Betamethasone dipropionate & Gentamicin) **248**
 Diprophos (Betamethasone dipropionate & Betamethasone Sodium phosphate) **312**
 Diprosalic (Betamethasone dipropionate & Salicylic acid) **250**
 Diprosone (Betamethasone dipropionate) **245**
 Dipyridamole **100**
 Dipyridamole Actavis (Dipyridamole) **100**
 Dironorm 20 mg/10 mg (Lisinopril & Amlodipine) **208**
 Dironorm 20 mg/5 mg (Lisinopril & Amlodipine) **208**
 Diroton (Lisinopril) **202**
 Disopyramide* **154**
 Dispolan (Anastrozole) **465–466**
 Disulfiram **616**
 Diuretidin (Triamterene & Hydrochlorothiazide) **180**
 Dobutamin Admeda (Dobutamine) **158**
 Dobutamine **158**
Docetaxel **434–435**
 Docetaxel Accord (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Actavis (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel AqVida (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Ebewe (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Haemato (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Hospira (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Hospira (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Kabi (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Lek (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Mylan (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Pfizer (Docetaxel) **434–435**
 Docetaxel Strides (Docetaxel) **434–435**
 Docosanol **242**
 Dolicocil 1000 (ХПП) **714**
 Doloproct **183**
 Doloren (Ibuprofen) **498–500**
 Dolorex (Ibuprofen) **498–500**
 Doltard (Morphine sulfate) **538**
 Dolutegravir **394**
 Domperidone **34**
 Dona (Glucosamine) **503**
 Donecept (Donepezil) **610**
 Donectil (Donepezil) **610**
 Donepezil **610**
 Donepezil Accord (Donepezil) **610**
 Donepezil LHP (Donepezil) **610**
 Donepezil Sanovel (Donepezil) **610**
 Donesyn (Donepezil) **610–611**
 Donopa (Nitrous oxide, combinations) **529**
 Dopamin Admeda (Dopamine) **158**
 Dopamin WZF (Dopamine) **158**
 Dopamine **158**
 Dopegyt (Methylidopa) **169**
 Doppelherz energitonicum N **475**
 Doreta 37.5 mg/325 mg (Tramadol & Paracetamol) **543**
 Doreta 75 mg/650 mg (Tramadol & Paracetamol) **543**
 Doreta SR 75 mg/650 mg (Tramadol & Paracetamol) **543**
 Doribax (Doripenem) **343**
 Doripenem **343**
 Dormicum (Midazolam) **592**
 Dormikind (ХПП) **714**
 Dormiplant (ХД) **594**
 Dornase alfa **657**
 DorZEX (Dorzolamide) **676**
 Dorzolamide **676**
 Dorzolol SD (Timolol & Dorzolamide) **677**
 Dostinex (Cabergoline) **270**
 Dotagraf (Gadoteric acid) **708**
 Dotarem (Gadoteric acid) **708**
 Douvistome (Oxiclozanide) **625**
 Doxapram* **667**
 Doxazosin **172**
 Doxazosin Aurobindo (Doxazosin) **172**
 Doxazosin Tchaikapharma (Doxazosin) **172**
 Doxiproct **183**
 Doxiproct plus **183**
 Doxium (Calcium dobesilate) **186**
 Doxorubicin **436**
 Doxorubicin Accord (Doxorubicin) **436**
 Doxorubicin Agila (Doxorubicin) **436**
 Doxorubicin Ebewe (Doxorubicin) **436**
 Doxorubicin Stada (Doxorubicin) **436**
 Doxycyclin (Doxycycline) **323**
 Doxycyclin Stada (Doxycycline) **323**
 Doxycycline **323, 625**
 Dr. Theiss angi sept **636**

Dr. Theiss echinacea forte **475**
 Dr. Theiss grippetropfen (ХПП) **714**
 Dr. Theiss nachtkerzen (БАД) **232**
 Dr. Theiss nova figura (ХПП) **714**
 Dr. Theiss Salvia **636**
 Driptane (Oxybutynin) **293**
 Dro Spaz (Drotaverine) **30**
 Dronedaronе **157**
 Droperidol* **578**
 Droperteel (ХПП) **714**
 Drosera–Homaccord (ХПП) **714**
 Drosatil 274
 Drosunal (Naftidrofuryl) **182**
 Drotaverine **30**
 Duaklir Genuair (Acilidium bromide & Formoterol fumarate dyhydrate) **644**
 Dublock (Nebivolol) **192**
 Duclamara–Homaccord (ХПП) **714**
 Dulaglutide **66–67**
 Dulasolan (Duloxetine) **603**
 Dulcolax (Bisacodyl) **40–41**
 Dulcolax Pico (Sodium picosulphate) **41**
 Dulcosoft **43**
 Dulodet (Duloxetine) **603**
 Duloxetine **603**
 Duloxetine Actavis (Duloxetine) **603**
 Duloxetine Alvogen (Duloxetine) **603**
 Duloxetine Lilly (Duloxetine) **603**
 Duloxetine Mylan (Duloxetine) **603**
 Duloxetine Sandoz (Duloxetine) **603**
 Duloxetine Zentiva (Duloxetine) **603**
 Duloxgamma (Duloxetine) **603**
 Dulsevia (Duloxetine) **603**
 Duodart (Dutasteride & Tamsulosin) **300**
 Duodopa **570**
 Duomox (Amoxicillin) **326–327**
 DuoPlavin 75 mg/100 mg (Clopidogrel & Acetylsalicylic acid) **100**
 DuoResp Spiromax 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Duotrav (Timolol & Travoprost) **678**
 Duphalac (Lactulose) **45**
 Duphalac Fruit (Lactulose) **45**
 Duphaston (Dydrogesterone) **281**
 Duracef (Cefadroxil) **334**
 Dusodril (Naftidrofuryl) **182**
 Dusopharm (Naftidrofuryl) **182**
 Duspatalin (Mebeverine) **30**
 Duspaverin Sopharma (Mebeverine) **30**
 Dutalan (Dutasteride) **301**
 Dutasteride & Tamsulosin **300**
 Dutasteride **301**
 Dutasteride Cipla (Dutasteride) **301**
 Dutasteride Teva (Dutasteride) **301**
 Dutrebis (Lamivudine & Raltegravir) **391**
 Dutrys (Dutasteride) **301**
 Dydrogesterone **281**
 Dymista (Fluticasone & Azelastine) **633**
 Dynastat (Parecoxib) **503**
 Dynid (Desloratadine) **665**
 Dysport **512**
 Dystardis (Tetrabenazine) **622**



Ebetrexat (Methotrexate) **425**
 Ebilfumin (Osetamivir) **388**
 Ebimect 5 mg/1000 mg (Dapagliflozin & Metformin) **63**
 Ebimect 5 mg/850 mg (Dapagliflozin & Metformin) **63**
 Ebixa (Memantine) **613**
 Ecansya Capecitabine **429**
 Ecclepia (Epirubicin) **437**
 Echinacea (ХД) **476**
 Echinacea Walmark (ХД) **476**
 Echinacin Madaus (ХД) **476**
 Ecobec 100 mcg (Beclometasone dipropionate) **645**
 Ecobec 50 mcg (Beclometasone dipropionate) **645**
 Ecodorm (Zopiclone) **593**
 Ecolicin **669**
 Econazole **228**
 Econazole Sopharma (Econazole) **228**
 Ecosal Easi–Breathe (Salbutamol) **640**
 Ecosal Inhaler (Salbutamol) **640**
 Ecozid SR (Gliclazide) **61**
 Ecozid SR (Gliclazide) **61**
 Ecrilen (Sildenafil) **295–296**
 Edicin (Vancomycin) **362**
 Edinimel (Repaglinide) **67–68**
 Edistride (Dapagliflozin propanidiol) **66**
 Edluar (Zolpidem) **593**
 Edoflo 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Edoflo 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Edoflo 80 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Edoxaban tosylate **106**
 Edronax (Reboxetine) **604**
 EDTA Calcium disodium* **691**
 Efavirenz 239, **484**
 Efavirenz **387**
 Efavirenz Teva (Efavirenz) **387**
 Efectin ER (Venlafaxine) **605**
 Efestad (Desloratadine) **665**
 Efexiva XR (Venlafaxine) **605**
 Effentora (Fentanyl) **540**
 Efferalgan (Paracetamol) **551–553**
 Efferalgan Pediatric 3% (Paracetamol) **551–553**
 Efferalgan Vitamin C (Paracetamol & Ascorbic acid & Dextromethorphan) **553**
 Efficib (Sitagliptin & Metformin) **64**
 Efient (Prasugrel) **102**
 Efsol (Dequaline & Ascorbic acid) **635**
 Efloran (Metronidazole) **363**
 Efmorotacog alfa **113**
 Eftrenonacog alfa **113**
 Egilok (Metoprolol) **191**
 Egilok R (Metoprolol) **191**
 Egiramlon 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Egiramlon 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Egiramlon 2.5 mg/2.5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Egiramlon 5 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Egiramlon 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Egirizin (Cetirizine) **663**
 Egistrozol (Anastrozole) **465–466**
 Egitecan (Irinotecan) **458**
 Egitinid (Imatinib) **451–452**
 Egitromb (Clopidogrel) **99**
 Eglonyl (Sulpiride) **584**

Eglonyl forte (Sulpiride) **584**
 Egolanza (Olanzapine) **582**
 Elbasvir & Grazoprevir **394**
 Elenium (Chlordiazepoxide) **588**
 Elernap 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Elernap 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Eletriptan **557**
 Elevit **74**
 Elicea (Escitalopram) **599**
 Elicea Q-Tab (Escitalopram) **599**
 Elidel (Pimecrolimus) **261**
 Elify XR (Venlafaxine) **605**
 Eligard (Leuporelin) **462**
 Eliglustat **87**
 Eliquis (Apixaban) **106**
 EllaOne (Ulipristal acetate) **277**
 Elocom (Mometasone furoate) **246**
 Elocta (Efmoctocog alfa) **113**
 Eloine **274**
 Eloryqa (Escitalopram) **599**
 Elosalic **250**
 Elotuzumab **444**
 Eloxatin (Oxaliplatin) **441–442**
 Eludril **13**
 Eluxadoline **734**
 Elvitegravir **394**
 Emanera (Esomeprazole) **25**
 Emcitrabine/Tenofovir disoproxil Mylan (Emtricitabine & Tenofovir disoproxil) **390–391**
 Emend (Aprepitant) **36**
 Emetron (Ondansetron) **35**
 Emla **532**
 Emoclot D.I. 500 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Emofix (MI) **109**
 Emoxen gel (Naproxen) **500–501**
 Empagliflozin & Linagliptin **63**
 Empagliflozin & Metformin **63**
 Empagliflozin **67**
 Emperin (Betahistine) **619**
 Empliciti (Elotuzumab) **444**
 Emtricitabine & Tenofovir disoproxil **390–391**
 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (Emtricitabine & Tenofovir disoproxil) **390–391**
 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (Emtricitabine & Tenofovir disoproxil) **390–391**
 Emulsio benzyl benzoate 25% (Benzyl benzoate) **628–629**
 Emzok (Metoprolol) **191**
 Enafilzil* (Sildenafil) **295–296**
 Enalapril & Hydrochlorothiazide **205**
 Enalapril & Lercanidipine **208**
 Enalapril **201**
 Enalapril Actavis (Enalapril) **201**
 Enalapril-Tchaikapharma (Enalapril) **201**
 Enap (Enalapril) **201**
 Enap H 10 mg/25 mg (Enalapril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Enap HL 10 mg/12.5 mg (Enalapril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Enap HL 20 mg/12.5 mg (Enalapril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Enbrel (Etanercept) **488**
 Encapia (Entacapone) **575**
 Encephalitis vaccine, tick-borne **408**
 Endofalk **44**
 EndolucinBeta (Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chloride) **711**

Endotelon **186**
 Endoxan (Cyclophosphamide) **422**
 Enema-Balkan **44**
 Energotrim (Trimetazidine) **167**
 Enetra (Nimesulide) **504**
 Enflurane* **525**
 Enfuvirtide **394**
 Engerix B (Hepatitis B vaccine) **412**
 Engystol (XΠΠ) **714**
 Enoxaparin Sodium **94**
 Enoxolone **236**
 Enpril (Enalapril) **201**
 Enstilar (Calcipotriol & Betamethasone) **238**
 Entacapone **575**
 Entecavir **385**
 Enterokind (XΠΠ) **714**
 Enterol **48**
 Entresto 24 mg/26 mg (Sacubitril & Vlsartan) **217**
 Entresto 49 mg/51 mg (Sacubitril & Vlsartan) **217**
 Entresto 97 mg/103 mg (Sacubitril & Vlsartan) **217**
 Entyvio (Vedolimumab) **486**
 Envarsus (Tacrolimus) **491**
 Enyde (Finasteride) **301**
 Enzalutamide **465**
 Enzeppi (Pancreas powder) **53**
 Enzy-mill **53**
 Eonic (Montelukast sodium) **649**
 Epclusa (Sofosbuvir & Velpatasvir) **378**
 Eperzan (Albiglutide) **66**
 Ephedrine **159, 648**
 Ephedrine Sopharma (Ephedrine) **159**
 Ephyra (Montelukast sodium) **649**
 Epilan D (Phenytoin) **561**
 Epiletam (Levetiracetam) **566**
 Epimaxan (Topiramate) **567**
 Epimil (Lamotrigine) **565**
 Epineohrine **648**
 Epinephrine **159**
 EpiPen Junior (Epinephrine) **159**
 EpiPen Junior (Epinephrine) **159**
 Epirubicin **437**
 Epirubicin Ebewe (Epirubicin) **437**
 Epirubicin ESP Pharma (Epirubicin) **437**
 Epirubicin Kabi (Epirubicin) **437**
 Episalvan (Birch bark extract) **234**
 Episindan (Epirubicin) **437**
 Episindan (Epirubicin) **437**
 Epitrigine (Lamotrigine) **565**
 Epivir (Lamivudine) **385**
 Eplerenone **179**
 Eplerenone Accord (Eplerenone) **179**
 Eplerium (Eplerenone) **179**
 Epoetin alfa **125**
 Epoetin beta **126**
 Epoetin theta **127**
 Eprazinone **657**
 Eprosartan **209**
 Eptacog alfa **113**
 Eptifibatide **100**
 Eptifibatide Accord (Eptifibatide) **100**
 Eptifibatide Strides (Eptifibatide) **100**
 Equoral (Ciclosporine) **490**
 Erazaban (Docosanol) **242**
 Erbitux (Cetuximab) **443**
 Erdomed (Erdosteine) **657**

Erdosteine **657**
 Ergotop (Nicergoline) **182**
 Eribulin **457**
 Eridanus (Eplerenone) **179**
 Erlotinib Teva (Eroltinib) **450**
 Erolin (Loratadine) **666**
 Eroltinib **450**
 Eromax (ХД) **297**
 Eromax universal (ХД) **297**
 Eroton (Sildenafil) **295–296**
 Ertapenem **344**
 Ervamatrin **260**
 Erythran (Erythromycin) **257**
 Erythromycin **257**
 Esbericum (Herba Hyperici) **603**
 Esberitox N (БАД) **476**
 Escapelle (Levonorgestrel) **277**
 Escimo-3 (ХД) **223**
 Escipram (Escitalopram) **599**
 Escipram (Escitalopram) **599**
 Escitalon (Escitalopram) **599**
 Escitalopram **599**
 Escitalopram Accord (Escitalopram) **599**
 Escitalopram Cipla (Escitalopram) **599**
 Escitalopram Pliva (Escitalopram) **599**
 Escitalopram Vera (Escitalopram) **599**
 Escitasan (Escitalopram) **599**
 Escitil (Escitalopram) **599**
 Escitotab (Escitalopram) **599**
 Esmerol (Esomeprazole) **25**
 Esmeron (Rocuronium bromide) **511**
 Esmolol* **154, 187**
 Esmya (Ulipristal acetate) **292**
 Esobel (Escitalopram) **599**
 Esomeprazole **25**
 Esomeprazole Accord (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Genericon (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Hospira (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Polpharma (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Ranbaxy (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Tchaikapharma (Esomeprazole) **25**
 Esomeprazole Teva (Esomeprazole) **25**
 Esoprex (Escitalopram) **599**
 Esperal **616**
 Esprital (Mirtazapine) **604**
 Esprolan (Escitalopram) **599**
 Espumisan (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Espumisan comfort (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Espumisan L (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Esram (Escitalopram) **599**
 Essential phospholipids **39**
 Essentiale Express (Essential phospholipids) **39**
 Essentiale forte N (Essential phospholipids) **39**
 Essentiale Max (Essential phospholipids) **39**
 Essobel (Escitalopram) **599**
 Estaq (Venlafaxine) **605**
 Estmar **274**
 Estradiol & Didrogestosterone **283**
 Estradiol & Norethisterone **283**
 Estradiol **278**
 Estriol **279**
 Estrofem (Estradiol) **278**
 Eslyla **274**
 Etamsylate **117**
 Etanercept **488**

Etanorden (Ibandronic acid) **518**
 Etelcalcetide **321**
 Ethacridine **250–251**
 Ethacridine lactate Toni-M (Ethacridine) **250–251**
 Ethambutol **376**
 Ethambutol Sopharma (Ethambutol) **376**
 Ethambutol-Milve (Ethambutol) **376**
 Ethanol **254, 698, 691**
 Ethinylestradiol & Cyproterone **290**
 Ethinylestradiol/Drospirenone **274**
 Ethionamide **375**
 Ethosuximide **561**
 Ethylex (Naltrexone) **617**
 Ethylol* (Amifostine) **695**
 Etifoxine **591**
 Etiyone (Levonorgestrel) **277**
 Etodin (Etodolac) **494**
 Etodin fort (Etodolac) **494**
 Etodolac **494**
 Etomidate **528**
 Etomidat-Lipuro (Etomidate) **528**
 Etoposide **433**
 Etoposide Accord (Etoposide) **433**
 Etoposide Actavis (Etoposide) **433**
 Etoposide Ebewe (Etoposide) **433**
 Etoposide ESP Pharma (Etoposide) **433**
 Etoposide Teva (Etoposide) **433**
 Etopro (Topiramate) **567**
 Etoricoxib **502**
 Etoricoxib Actavis (Etoricoxib) **502**
 Etoricoxib Sandoz (Etoricoxib) **502**
 Etoricoxib Teva (Etoricoxib) **502**
 Etorphine* **537**
 Etoside (Etoposide) **433**
 Etrixenal (Naproxen) **500–501**
 Etruzil (Letrozole) **466–467**
 Eucarbon **42**
 Eucol (Paclitaxel) **435**
 Eunervina **595**
 Euphorbium compositum (ХПП) **714**
 Euphorbium compositum S (ХПП) **714**
 Eurespal (Fenspiride) **650**
 Euthyrox 100 (Levothyroxine sodium) **315**
 Euthyrox 125 (Levothyroxine sodium) **315**
 Euthyrox 25 (Levothyroxine sodium) **315**
 Euthyrox 50 (Levothyroxine sodium) **315**
 Euthyrox 75 (Levothyroxine sodium) **315**
 Everolimus **451, 484**
 Eviana (Estradiol & Norethisterone) **283**
 Eviplera **391**
 Evolocumab **222**
 Evotaz (Atazanavir & Cobicistat) **390**
 Evoxac* (Cevimeline*) **615**
 Ewofex 120 (Fexofenadine) **665**
 Ewofex 180 (Fexofenadine) **665**
 Excedrin migraine **546**
 Excloza (Clozapine) **581**
 Exemestane **466**
 Exemestane Accord (Exemestane) **466**
 Exemestane Alvogen (Exemestane) **466**
 Exemestane GlenmarkPharma (Exemestane) **466**
 Exemestane Pharmacenter (Exemestane) **466**
 Exemestane Sandoz (Exemestane) **466**
 Exenatide **67**
 Exestralan (Exemestane) **466**

Exforg HTC 5 mg/160 mg/12.5 mg (Amlodipine & Valsartan & Hydrochlorothiazide) **216**
 Exforge 10 mg/160 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Exforge 5 mg/160 mg (Candesartan & Amlodipine) **216**
 Exilor **230**
 Exjade (Deferasirox) **694**
 Exoderil (Naftifine) **230**
 Exomax (Fluconazole) **368**
 Expectorans № 5 **652**
 Explemed Rapid(Aripiprazole) **585–586**
 Explemed(Aripiprazole) **585–586**
 Extractum Centellae asiatica **236**
 Extractum foliorum Cynarae **37**
 Extractum fructi Serenoae **301**
 Extractum lichni Islandicae fluidum **658**
 Extractum sanguinis deproteinisatum siccum **236**
 Extralgin (Ibuprofen) **498–500**
 Extralgin cold (Ibuprofen & Pseudoephedrine) **500**
 Extralgin hot drink (Ibuprofen & Pseudoephedrine) **500**
 Extraneal **142**
 Extraneal clear-flex **142**
 Exviera (Dasabuvir) **394**
 Eylea (Aflibersept) **684**
 Eythromycin & Zinc acetate **257**
 Ezen (Ezetimibe) **222**
 Ezetimibe & Atorvastatin **224**
 Ezetimibe & Simvastatin **223**
 Ezetimibe **222**
 Ezetimibe Uriach (Ezetimibe) **222**
 Ezetrol (Ezetimibe) **222**
 Eprex (Epoetin alfa) **125**



Fabrazyme (Agalsidase beta) **86**
 Faex medicinalis (XД) **74**
 Famosan Alkaloid (Famotidine) **23**
 Famotidine **23**
 Fampridine **620**
 Famultran (Famotidine) **23**
 Fanhdi (Blood coagulation factor VIII) **110**
 Fareston (Toremifene citrate) **464**
 Faringobloc (Chlorhexidine digluconate) **635**
 Farlutal (Medroxyprogesterone acetate) **461**
 Farlutal depot (Medroxyprogesterone acetate) **461**
 Farmorubicin PFS (Epirubicin) **437**
 Farmorubicin RD (Epirubicin) **437**
 Farydak (Panobinostat) **459**
 Fasigyn (Tinidazole) **364**
 Faslodex (Fulvestrant) **464**
 Fastum Gel (Ketoprofen) **500**
 Fasturtec (Rasburicase) **697**
 Favio (XД) **77**
 Favynd (Tiotropium bromide) **647**
 Fayton* (Zoledronic acid) **519–520**
 Febichol **39**
 Febuxostat **515**
 FEIBA NF 1000 (Blood coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity) **111**
 FEIBA NF 500 (Blood coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity) **111**
 Felicipin (Felodipine) **196**
 Felodipine **196**
 Felodipine Tchaikapharma (Felodipine) **196**

FeloHexal (Felodipine) **196**
 Feloran (Diclofenac) **494**
 Feloran Actavis (Diclofenac) **494**
 Feloran Forte (Diclofenac) **494**
 Femara (Letrozole) **466–467**
 Femicur N (Agni Casti fructus) **271**
 Feminella uroforte (XД) **265**
 Feminorm duo (XД) **272**
 Femoden **274**
 Femoston (Estradiol & Didrogestosterone) **283**
 Femoston conti (Estradiol & Didrogestosterone) **283**
 Fenistil (Dimetindene) **662**
 Fenistil gel (Dimetindene) **237**
 Fenivir (Penciclovir) **242**
 Fenofibrate & Simvastatin **224**
 Fenofibrate **221–222**
 Fenolax (Bisacodyl) **40–41**
 Fenolip (Fenofibrate) **221–222**
 Fenoterol **269**
 Fenoterol* **639**
 Fenpiverine & Metamizole & Pitofenone **33**
 Fenspiride **650**
 Fentanyl **540**
 Fentanyl Richter (Fentanyl) **540**
 Fentastad (Fentanyl) **540**
 Fenticonazole **228**
 Fentoril (Fentanyl) **540**
 Feraccru (Ferric maltol) **119**
 Ferinject **120**
 Ferretab compositum (Ferrous fumarate & Folic acid) **121**
 Ferric citrate coordination complex **695**
 Ferric hydroxide polymaltose complex & Folic acid **121**
 Ferric hydroxide polymaltose complex **118**
 Ferric maltol **119**
 Ferric proteinsuccinate **119**
 Ferro-folgamma (Ferrous sulfate & Folic acid & Cyanocobalamin) **122**
 Ferro-folgamma neo **121**
 Ferro-Gradumet (Ferrous sulfate) **118**
 Ferrola **121**
 Ferrous fumarate & Ascorbic acid **122**
 Ferrous fumarate & Folic acid **121**
 Ferrous sulfate & Folic acid & Cyanocobalamin **122**
 Ferrous sulfate **118**
 Fertin (Glimepiride) **62**
 Ferveflu adults sugar-free
 Ferveflu Antitussive (Paracetamol & Phenylephrine & Guaifenesin) **554**
 Ferveflu antitussive **549**
 Fervex **549**
 Fervex Adults **549**
 Fervex Adults Rosberry (Fervex) **549**
 Fervex children (Fervex) **549**
 Fevarin (Fluvoxamine) **600**
 Fexeric (Ferric citrate coordination complex) **695**
 Fexofenadine **665**
 Fiasp (Insulin aspart) **55–56**
 Fibranor (Fenofibrate) **221–222**
 Fibrinogen **109**
 Fibrinogen sealant **109**
 Fibrinogen sealant **697**
 Fidaxomicin* **47, 349**
 Filgrastim **468**
 Finacea gel (Azelaic acid) **258**
 Finalgon **507**

Finasteride **260, 301**
 Finasteride Accord (Finasteride) **260**
 Finasteride Accord (Finasteride) **301**
 Finocarbo Plus **47**
 Fitonasal 2act (MI) **633**
 Fitoroid (MI) **184**
 Fitoval **260**
 Flagyl (Metronidazole) **263**
 Flagyl (Metronidazole) **363**
 Flamexin (Piroxicam) **497**
 Flarex (Fluorometholone) **672**
 Flavamed (Ambroxol) **655–656**
 Flavamed Cough Tablets (Ambroxol) **655–656**
 Flavamed effervescent tablets (Ambroxol) **655–656**
 Flavamed Max (Ambroxol) **655–656**
 Flecainide acetate **155**
 Flevenol (Diosmin) **185**
 Flex code premium (ХД) **523**
 Flex complex (ХД) **503**
 Flexid (Levofloxacin) **358–359**
 Flexistad (Ibuprofen) **498–500**
 Flexodon A (ХД) **503**
 Flexodon C (ХД) **503**
 Flexyess **274**
 Flixabi (Infliximab) **488**
 Flixonase (Fluticasone) **632–633**
 Flixotide 25 Accuhaler/Diskus (Fluticasone) **646**
 Flixotide 250 Accuhaler/Diskus (Fluticasone) **646**
 Flixotide 250 Inhaler (Fluticasone) **646**
 Flixotide 50 Accuhaler/Diskus (Fluticasone) **646**
 Flixotide 50 Inhaler (Fluticasone) **646**
 Florbetaben (18F) **708**
 Florbetapir (18F) **708**
 Flosin (Tamsulosin) **300**
 Flosterone (Betamethasone dipropionate & Betamethasone Sodium phosphate) **312**
 Floxal (Ofloxacin) **671–672**
 Fluaxol (Flupentixol) **581**
 Fluaxol Depot (Flupentixol) **581**
 Fluaxil **409**
 Flucinar (Fluocinolone acetonide) **245**
 Flucinar N (Fluocinolone acetonide & Neomycin) **249**
 Flucloxacillin* **331**
 Fluconazole **368**
 Fluconazole Actavis (Fluconazole) **368**
 Flucoric (Fluconazole) **368**
 Flucytosine* **372**
 Fludara (Fludarabine) **428**
 Fludara Oral (Fludarabine) **428**
 Fludarabine **428**
 Fludarabine Actavis (Fludarabine) **428**
 Fludeoxyglucose (¹⁸F) Monrol (Fludeoxyglucose) **710**
 Fludeoxyglucose **710**
 Fluditec (Carbocisteine) **656**
 Fludrex **549**
 Fludrex timi hot drink for kids **549**
 Fludrocortisone acetate **310**
 Fluenz tetra **411**
 Fluimucil 200 (Acetylcysteine) **655**
 Fluimucil 600 (Acetylcysteine) **655**
 Flumazenil **691**
 Flumazenil Pharmaselect (Flumazenil) **691**
 Flumetasone pivalate & Clioquinol **246**
 Flumetasone pivalate & Neomycin **248**
 Flumetasone pivalate & Salicylic acid **250**
 Flunarizin Actavis (Flunarizine) **620**
 Flunarizine **620**
 Flunitrazepam* **525**
 Fluocinolone acetonide & Neomycin **249**
 Fluocinolone acetonide **245**
 Fluomizin (Dequaline) **262**
 Fluor protector (Sodium fluoride) **12**
 Fluorin (Sodium fluoride) **12**
 Fluorinol 1500 F (вж. Sensigel*) **12**
 Fluoromethylcholine **711**
 Fluorometholone **672**
 Fluorouracil **430**
 Fluorouracil Accord (Fluorouracil) **430**
 Fluorouracil Teva (Fluorouracil) **430**
 Fluorescein **683**
 Fluorescein Théa (Fluorescein) **683**
 Fluoxetine **600**
 Flupentixol **581**
 Fluperin (Fluphenazine decanoate) **577**
 Fluphenazine decanoate **576**
 Flupirtine **555**
 Flurapid **549**
 Flurapid C **549**
 Flurbiprofen **498**
 Flurbiprofen **638**
 Flurbiprofen Portocal Sandoz (Flurbiprofen) **638**
 Flusamer (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Flutamide **465**
 Flutasin (Flutamide) **465**
 Flutensif 1.5 mg/10 mg (Indapimide & Amlodipine) **199**
 Flutensif 1.5 mg/5 mg (Indapimide & Amlodipine) **199**
 Fluticasone & Azelastine **633**
 Fluticasone & Formoterol **643**
 Fluticasone **245**
 Fluticasone **632–633**
 Fluticasone **646**
 Flutiform 125 mcg/5 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
 Flutiform 250 mcg/10 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
 Flutiform 50 mcg/5 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
 Flutrimazole **228**
 Fluvachol (Fluvastatin) **219**
 Fluvastat (Fluvastatin) **219**
 Fluvastatin **219**
 Fluvastatin Accord (Fluvastatin) **219**
 Fluvoxamine **600**
 Fluxum (Pamaparin Sodium) **96**
 Flynnise (Desloratadine) **665**
 Focetria **411**
 Fokusin (Tamsulosin) **300**
 Fokusin SR (Tamsulosin) **300**
 Folic acid **123**
 Folic acid ESP Pharma (Folic acid) **123**
 Folic acid Sopharma (Folic acid) **123**
 Folifer renantos **122**
 Follitropin alfa **285–286**
 Follitropin beta **286**
 Follitropin delta **287**
 Fomepizole* **691**
 Fondaparinux* **92**
 Foradil (Formoterol) **639**
 Forane 100 % Aerrane (Isoflurane) **526**
 Forcid Solutab (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Formalinum **254**
 Formocresol **251**
 Formoterol **639**

Formocresol **21**
 Forosa (Alendronic acid) **517**
 Fortacin (Lidocaine & Prilocaine) **534**
 Fortcain (Lidocaine & Prilocaine) **299**
 Fortecal (Bilastine) **664**
 Fortrans **44**
 Fortulin Novolizer (Formoterol) **639**
 Fortulin Novolizer (Formoterol) **639**
 Fortum* (Ceftazidime) **340**
 Fosamax OW (Alendronic acid) **517**
 Fosamprenavir calcium **383**
 Fosanate (Alendronic acid) **517**
 Fosaprepitant **37**
 Fosavance (Alendronic acid & Colecalciferol) **520**
 Foscan (Temoporfin) **448**
 Fosfomycin **365**
 Fosfomycin Zentiva (Fosfomycin) **365**
 Fosicard (Fosinopril) **202**
 Fosicard Plus 20 mg/12,5 mg (Fosinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Fosinopril & Hydrochlorothiazide **205**
 Fosinopril **202**
 Fosinopril Teva (Fosinopril) **202**
 Fosrenol (Lanthanum) **695**
 Foster 100 mcg/6 mcg (Becometasone & Formoterol) **641**
 Foster 200 mcg/6 mcg (Becometasone & Formoterol) **641**
 Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg (Becometasone & Formoterol) **641**
 Foster Nexthaler 200 mcg/6 mcg (Becometasone & Formoterol) **641**
 Fostimon (Urofollitropin) **288**
 Fotil (Pilocarpine & Timolol) **676**
 Fotil forte (Pilocarpine & Timolol) **676**
 Foxero (Cefpodoxime) **340**
 Fragmin (Dalteparin Sodium) **94**
 Fraxiparine (Nadroparin Calcium) **96**
 Fraxiparine forte (Nadroparin Calcium) **96**
 Fraxiparine Multi (Nadroparin Calcium) **96**
 Freshalgin (Metamizole sodium) **546**
 Frisiosol 1.5% Glucose/1.25 mmol/l Calcium **142**
 Frisiosol 1.5% Glucose/1.75 mmol/l Calcium **142**
 Frisiosol 2.3% Glucose/1.25 mmol/l Calcium **142**
 Frisiosol 2.3% Glucose/1.75 mmol/l Calcium **142**
 Frisiosol 4.25% Glucose/1.25 mmol/l Calcium **143**
 Frisiosol 4.25% Glucose/1.75 mmol/l Calcium **143**
 Fromilid (Clarithromycin) **349**
 Fromilid Uno (Clarithromycin) **349**
 Frovatriptan **557**
 Fructose* **702**
 Frusemide (Furosemide) **177**
 FSME–IMMUN (Encephalitis vaccine, tick–borne) **408**
 FSME–IMMUN JUNIOR (Encephalitis vaccine, tick–borne) **408**
 Fuchcini Galen–Pharma **255**
 Fucibet Lipid (Betamethasone & Fusidic acid) **248**
 Fucicort (Betamethasone & Fusidic acid) **248**
 Fucidin (Fusidic acid) **240**
 Fucidin H (Hydrocortisone acetate & Fusidic acid)
 Fucithalmic (Fusidic acid) **670**
 Fudeoxyglucose (18F) Biont (Fludeoxyglucose) **710**
 Fulvestrant **464**
 Fulvestrant Sandoz (Fulvestrant) **464**
 Fulvestrant Teva (Fulvestrant) **464**
 Fungocap (Fluconazole) **368**
 Fungofin (Terbinafine) **231**

Fungofunol (Itraconazole) **369**
 Fungolon (Fluconazole) **368**
 Fungolon Stop (Fluconazole) **368**
 Fungostatin (Nystatin) **227**
 Funtrol* (Amorolfine) **230**
 Furanthril (Furosemide) **177**
 Furocef (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Furosemid – Milve (Furosemide) **177**
 Furosemid Accord (Furosemide) **177**
 Furosemide **177**
 Furosemide Sopharma (Furosemide) **177**
 Furoser (Furosemide) **177**
 Furotalgin **687**
 Fusafungine **638**
 Fusidic acid **240, 363, 670**
 Fuzeon (Enfuvirtide) **394**

G

Gabagamma (Gabapentin) **564**
 Gabanal (Gabapentin) **564**
 Gabaneural (Gabapentin) **564**
 Gabapentin **564**
 Gabastad (Gabapentin) **564**
 Gabitril (Tiagabine) **563**
 Gadobutrol **707**
 Gadodiamide **707**
 Gadopentetic acid **707**
 Gadoteric acid **708**
 Gadovist (Gadobutrol) **707**
 Gadoxetic acid **708**
 Galactose **699**
 Galafold (Migalastat hydrochloride) **87**
 Galantagamma (Galantamine) **611**
 Galantamine & Vitamins **614**
 Galantamine **611**
 Galantamine Teva* (Galantamine) **611**
 Galstena (ХПП) **714**
 Galsya SR (Galantamine) **611**
 Galvus (Vildagliptin) **66**
 Gammagard S/D (Human normal immunoglobulin for intravenous administration) **400**
 Gammanorm (Human normal immunoglobulin for extravascular administration) **399**
 Ganciclovir **380**
 Ganfort (Timolol & Latanoprost) **678**
 Ganirelix **310**
 Garasone **687**
 Garasone* (Betamethasone & Gentamycin) **674**
 Gardasil-9 **416**
 Garganta (Benzylamine) **17**
 Garganta Forte (Benzylamine) **17**
 Gas–gangrene antiserum **397**
 Gastrocid Eso (Esomeprazole) **25**
 Gastrocid Eso (Omeprazole) **26**
 Gastrocynesine (ХПП) **714**
 Gastrofil (Filgrastim) **468**
 Gastrokind (ХПП) **714**
 Gastroprotect **24**
 Gastroprotect raft **29**
 Gatifloxacin* **357**
 Gaviscon **28–29**
 Gaviscon advance (Gaviscon) **28–29**
 Gaviscon cool mint liquid (Gaviscon) **28–29**

Gaviscon liquid sachets (Gaviscon) **28–29**
 Gaviscon Peppermint Tablets (Gaviscon) **28–29**
 Gazyvan (Galantamine) **611**
 Gazyvaro (Obinutuzumab) **446**
 GC tooth mousse **12**
 Gefitinib **451**
 Gel contact **700**
 Gelaspon* **109**
 Gelatin agents **128**
 Gelofusine (Gelatin agents) **128**
 Gelofusine balance (Gelatin agents) **128**
 GeloMyrtol (Myrtol) **657**
 GeloMyrtol forte (Myrtol) **657**
 Geltim (Timolol) **677**
 Gembin (Gemcitabine) **431**
 Gemcit (Gemcitabine)
 Gemcitabine **431**
 Gemcitabine Accord (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Actavis (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine CSC (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Ebewe (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Hospira (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Pharma Resources (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Polpharma (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Strides (Gemcitabine) **431**
 Gemcitabine Teva* (Gemcitabine) **431**
 Generalgin (Metamizole sodium) **546**
 Genexol (Paclitaxel) **435**
 Gengigel **18**
 Gengigel baby (Gengigel) **18**
 Gengigel Gel (Gengigel) **18**
 Gengigel Liquid (Gengigel) **18**
 Gengigel Spray (Gengigel) **18**
 Genotropin (Somatropin) **303**
 Gentamicin **240, 355, 670**
 Gentamicin Actavis (Gentamicin) **240**
 Gentamicin Medphano (Gentamicin) **670**
 Gentamicin Sandoz (Gentamicin) **355**
 Gentamicin Sopharma (Gentamicin) **355**
 Gentamicin Vetprom (Gentamicin) **355**
 Gentamicin Vision (Gentamicin) **670**
 Gentamycin H Actavis (Hydrocortisone acetate & Gentamicin) **247**
 Gentazon (Betamethasone & Gentamycin) **674, 687**
 GenTeal (Hypromellose) **686**
 Gentos (ХПП) **714**
 Genvoya **391**
 Gericaps (ХД) **74**
 Geritamin neo (ХД) **74**
 Gerocilan (Tadalafil) **296**
 Gerodorm (Cinolazepam) **592**
 Gerolamic (Lamotrigine) **565**
 Geroxit (Diclofenac & Thiamine etc.) **496**
 Gestodette 274
 Gigasept FF **255**
 Ginkgo folium **612**
 Ginkgovin (ХД) **613**
 Ginkofol (ХД) **613**
 Ginkoprim max (ХД) **613**
 Ginsana* **608**
 Ginseng royal jelly (ХД) **476**
 Gisogen (Bisoprolol) **189**
 Gitrabin (Gemcitabine) **431**
 Glabrilux (Bimatoprost) **678**
 Glatiramer acetate **477**
 Glaucine & Ephedrine **660**
 Glaucine **659**
 Glautan* (Latanoprost) **678**
 Glauvent (Glaucine) **659**
 Glauxat (Timolol & Latanoprost) **678**
 Gleitgelen **299**
 Glempid (Glimepiride) **62**
 Glepark (Pramipexole) **573**
 Gletor* (Atorvastatin) **218–219**
 Gliacid (Gliclazide) **61**
 Glibenclamid Sopharma (Glibenclamide) **61**
 Glibenclamide **61**
 Glica MP (Gliclazide) **61**
 Gliclada (Gliclazide) **61**
 Gliclazid (Gliclazide) **61**
 Gliclazide **61**
 Gliclazide gamma 30 MR (Gliclazide) **61**
 Gliclazide Lupin (Gliclazide) **61**
 Gliclazide SR Polpharma (Gliclazide) **61**
 Gliclazide Zentiva (Gliclazide) **61**
 Glidipion (Pioglitazone) **65**
 Glimbax (Diclofenac) **18**
 Glimegamma (Glimepiride) **62**
 Glimepiride **62**
 Gliper (Glimepiride) **62**
 Glipizide **62**
 Glivec (Imatinib) **451–452**
 Glopenel (Clopidogrel) **99**
 GlucaGen HypoKit (Glucagon) **319**
 Glucagon **319**
 Glucobay (Acarbose) **64**
 Glucophage (Metformin) **60**
 Glucosa 5% + Sodium chloratum 0.9% Biopharm (Sodium chloride & Glucose) **145**
 Glucosa 5% + Sodium chloratum 0.9% i.v. inf. Bieffe (Sodium chloride & Glucose) **145**
 Glucosamine **503**
 Glucose 10% Baxter (Dextrose) **144**
 Glucose 5% Baxter (Dextrose) **144**
 Glucose Biopharm 5% (Dextrose) **144**
 Glucose Braun 10% (Dextrose) **144**
 Glucose Braun 5% (Dextrose) **144**
 Glucose Sopharma (Dextrose) **144–45**
 Glucotrol XL (Glipizide) **62**
 Gluetiss* **697**
 Glutethimide* **592**
 Glycerol phenylbutyrate **88**
 Glyceryl trinitrate **161–162**
 Glycopyrronium **30**
 Glycopyrronium bromide **646**
 Glyxambi 10 mg/5 mg (Empagliflozin & Linagliptin) **63**
 Glyxambi 25 mg/5 mg (Empagliflozin & Linagliptin) **63**
 Gogolox (Ambroxol) **655–656**
 Gonadorelin* **307, 700**
 Gonal F 75 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gonal-F 1050 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gonal-F 150 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gonal-F 300 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gonal-F 450 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gonal-F 900 UI (Follitropin alfa) **285–286**
 Gopten (Trandolapril) **204**
 Gordius (Gabapentin) **564**
 Goserelin **462**
 Grampozimide (Linezolid) **366**

Granegis (Granisetron) 35
 Granisetron 35
Granocyte 34 (Lenograstim) 468
 Granupas (Para-aminosalicylic acid) 372–373
 Grazax 75 000 SQ-T 689
 Grepid (Clopidogrel) 99
 Grintuss adults (MI) 638
 Grintuss pediatric (MI) 638
 Gripex 550
 Gripex hot active 550
 Gripex hot active for kids 550
 Gripex hot active max 550
 Gripex HotActive Kids (Paracetamol & Phenylephrine & Ascorbic acid) 554
 Gripex Max 550
 Gripofen 550
 Gripomed Cold & Flu 550
 Gripp-Heel (ХПП) 714
 Grippostad Ambro (Ambroxol) 655–656
 Grippostad C 550
 Grippostad Hot Drink (Paracetamol) 551–553
 Grippostad-Rhino (Xylometazoline) 630–631
 Griseofulvin* 231, 368
 Guaiacolsulfonate 652
 Guaifenesine 652
 Guanfacine 170
 Gum parox 14
 Guna-anti IL1 (ХПП) 714
 Guna-FGF (ХПП) 714
 Guna-interleukin 10 (ХПП) 714
 Guna-interleukin 4 (ХПП)
 Gutron (Midodrine) 160
 Gynalgin 263
 Gynazol 262
 Gynipral (Hexoprenaline sulfate) 269
 Gyno-Daktarin (Miconazole) 263
 Gynoflor 264
 Gyno-Pevaryl (Econazole) 228



Haemocompletan P (Fibrinogen) 109
 Haemoclin 500 IU (Blood coagulation factor VIII) 110
 Haemophilus type B, purified antigen conjugate vaccine 402
 Haes-Steril 10% (Hetastarch) 128
 Haes-Steril 6% (Hetastarch) 128
 Halaven (Eribulin) 457
 Halofantrine* 625
 Haloperidol – Richter (Haloperidol) 578
 Haloperidol 578
 Haloperidol Sopharma (Haloperidol) 578
 Halothane 525
 Harpadol 556
 Hartil HCT 2,5 mg/12,5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) 206
 Hartil HCT 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) 206
 Hartmann 140
 Hartmann Braun (Hartmann) 140
 Harvoni (Ledipasvir & Sofosbuvir) 395
 Havrix 1440 Adults (Hepatitis A vaccine, inactivated) 411
 Havrix 720 Junior (Hepatitis A vaccine, inactivated) 411
 HD96 (вж. Katraps) 478
 Headan (Sumatriptan) 558
 Hedelix 652

Hedera helix leaves dry extract boehringer ingelheim 652
 Hedonin (Quetiapine) 583
 Helicid (Omeprazole) 26
 Helicid 40 inf (Omeprazole) 26–27
 Helides (Esomeprazole) 25
 Helipur 251
 Helmicid (Piperazine) 627
 Hemangiol (Propranolol) 187
 Hemohes 6% (Hetastarch) 128
 Hemosol B0 151
 Heparin Sodium 95
 Heparin-Natrium (Heparin Sodium) 95
 Heparinoid 184
 Heparinum WZF (Heparin Sodium) 95
 Heparoid Zentiva (Heparoid) 184
 Hepasave 40
 Hepatect CP 400
 Hepatitis A and B vaccine 412
 Hepatitis A vaccine, inactivated 411
 Hepatitis B vaccine 412
 Hepa-Merz 40
 Hepcarsil (Silymarin) 40
 Hepcarsil forte (Silymarin) 40
 Hepeel N (ХПП) 715
 Herba Hyperici 603
 Herbion Echinaceae 476
 Herbion Ivy 652
 Herbitussin Бронхи и Гърло (ХД) 636
 Herbitussin Първа помощ (ХД) 660
 Herceptin (Trastuzumab) 448
 Heroin (Diamorphine*) 537
 Hetastarch 128
 Hetlioz (Tasimelteon) 594
 Hetonazol shampoo (Ketoconazole) 228–229
 Hexalgin for Kids (Metamizole sodium) 546
 Hexetidine 636
 Hexisept (Chlorhexidine digluconate) 13
 Hexisept (Chlorhexidine digluconate) 635
 Hexobarbital* 525
 Hexoprenaline sulfate 269
 Hexoraletten N 636
 Hiberix (Haemophilus type B, purified antigen conjugate vaccine) 402
 Hidrasec 10 (Racecadotril) 50
 Hidrasec 100 (Racecadotril) 50
 Hidrasec 30 (Racecadotril) 50
 Histalor (Loratadine) 666
 Histamine phosphate 699
 Hivid* (Zalcitabine*) 387
 Holetar (Lovastatin) 220
 Holocor (Limbal stems cells, autologous)
 Holoxan (Ifosfamide) 422
 Homeogene 9 (ХПП) 715
 Homeopathic (ХПП) 715
 Homeoplasmine (ХПП) 715
 Homeovox (ХПП) 715
 Hormeel SN (ХПП) 715
 Hotemin (Piroxicam) 497
 Hronileuceum (Imatinib) 451–452
 Humalog Mix 25 (Humalog Mix) 57
 Humalog Mix 57
 Human Albumin 200 g/l (Albumin) 127
 Human Albumin 50 g/l (Albumin) 127
 Human Albumin Grifls 20% (Albumin) 127

Human crimean haemorrhagic fever immunoglobulin **400**
Human insulin **57**
Human menopausal gonadotrophin **287–278**
Human normal Immunoglobulin 10% – BB (Human normal immunoglobulin for extravascular administration) **399**
Human normal immunoglobulin for extravascular administration **399**
Human normal immunoglobulin for intravenous administration **400**
Human prothrombin complex **114**
Human α_1 -Proteinase inhibitor **108**
Humex **634**
Humexcough Adults (Carbocisteine) **656**
Humexcough Children (Carbocisteine) **656**
Humexdry Adults (Dextromethorphan) **658**
Humexdry Children (Dextromethorphan) **658**
Humexgrippe **551**
Humira (Adalimumab) **487**
Humulin M3 **57**
Humulin N (Human insulin) **57**
Humulin N (Human insulin) **57**
Humulin R (Insulin human actrapid) **56**
Hustagil **508**
Hustagil Thyme cough **653**
Husteel (ХПП) **715**
Hyalgan (Sodium hyaluronate) **522**
Hyalurgen (ХД) **523**
Hyaluricht (Zinc hyaluronate) **256**
Hyalur-X (ХД) **523**
Hycamptin (Topotecan) **460**
Hydrea (Hydroxycarbamide) **457**
Hydrochlorothiazide **175**
Hydrocortison cum Chloramphenicol **674**
Hydrocortison* (Hydrocortisone acetate) **243**
Hydrocortisone & Chlorquinaldol **246**
Hydrocortisone & Miconazole **250**
Hydrocortisone & Oxytetracycline **247**
Hydrocortisone **313**
Hydrocortisone acetate & Fusidic acid
Hydrocortisone acetate & Gentamicin **247**
Hydrocortisone acetate **243**
Hydrocortisone butyrate **244**
Hydrogen peroxide – Flo 3% (Hydrogen peroxide) **255**
Hydrogen peroxide **255**
Hydrogen peroxide Chemax Pharma 3% (Hydrogen peroxide) **255**
Hydrogen peroxide Galen – Pharma 3% (Hydrogen peroxide) **255**
Hydrogen peroxide Kupro 3% (Hydrogen peroxide) **255**
Hydrogenii peroxidatum VT 3% (Hydrogen peroxide) **255**
Hydrotalcite **22**
Hydroxycarbamide **457**
Hydroxyzine **590**
Hygia (Permethrin) **628**
Hymecromon **39**
Hymecromon Unipharm (Hymecromon) **39**
HyperRh0 S/D (Anti-D [Rh0] human immunoglobulin) **399**
Hypertonic (Losartan) **210**
Hyplafin (Finasteride) **301**
HypoDehydra (Hydrochlorothiazide) **175**
Hypomer **634**
Hyposart (Candesartan) **209**
Hypromellose **686**

IASOcholin (Fluoromethylcholine) **711**
IASOfu (Sodium fluoride) **711**
Ibalgin fast (Ibuprofen) **498–500**
Ibalgin Rapid Junior (Ibuprofen) **498–500**
Ibandronic acid **518**
Ibandronic acid Accord (Ibandronic acid) **518**
Ibandronic acid Mylan (Ibandronic acid) **518**
Ibandronic acid Sandoz (Ibandronic acid) **518**
Ibandronic acid Stada (Ibandronic acid) **518**
Ibandronic acid Synthon (Ibandronic acid) **518**
Ibandronic acid Teva* (Ibandronic acid) **518**
Iberogast **31**
Iblias (Blood coagulation factor VIII) **110**
Ibodia (Ibandronic acid) **518**
Ibrance (Palbociclib) **453**
Ibudolor (Ibuprofen) **498–500**
Ibudolor (Ibuprofen) **498–500**
Ibudolor Duo (Ibuprofen) **498–500**
Ibudolor Kids (Ibuprofen) **498–500**
Ibudolor Kids (Ibuprofen) **498–500**
Ibufen (Ibuprofen) **498–500**
Ibulek (Ibuprofen) **498–500**
IbuMenthol (Ibuprofen) **498–500**
Ibupian (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprofen & Paracetamol **500**
Ibuprofen & Pseudoephedrine **500**
Ibuprofen **498–500**
Ibuprofen Accord (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprofen Pharma (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprofen Polfa (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprofen Rokspring (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprofen/Codeine phosphate rockspring (Codeine & Ibuprofen) **537**
Ibuprom (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprom Max (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprom Sinus (Ibuprofen & Pseudoephedrine) **500**
Ibuprom Sprint Caps (Ibuprofen) **498–500**
Ibuprom Sprint Max (Ibuprofen) **498–500**
Iburapid (Ibuprofen) **498–500**
Ibutop (Ibuprofen) **498–500**
Icandra 50 mg/1000 mg (Vildagliptin & Metformin) **64**
Icandra 50 mg/850 mg (Vildagliptin & Metformin) **64**
Icaps R (ХД) **687**
Ichthammol **255**
Ichthammol Galen–Pharma (Ichthammol) **255**
Ichthyol (Ichthammol) **255**
Idafer **120**
Idarubicin **438**
Idarucizumab **91**
Idebenone **609**
Idelalizib **458**
Idelvion (Albutrepenonacog alfa) **110**
Ideos (ХД) **81**
Ielmag 3 (Technetium pyrophosphate) **709**
Ifeza 125 mcg/5 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
Ifeza 250 mcg/10 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
Ifeza 50 mcg/5 mcg (Fluticasone & Formoterol) **643**
Ifosfamide **422**
Ikervis **684**
Ilgaper (Repaglinide) **67–68**
Ilomedin 20 (Iloprost & Trometamol) **101**
Iloprost & Trometamol **101**

Imakrebin (Imatinib) **451–452**
 Imatinib (Imatinib) **451–452**
 Imatinib **451–452**
 Imatinib Accord (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Actavis (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Amomed (Imatinib) **451–452**
 Imatinib AqVida (Imatinib) **451–452**
 Imatinib BioOrganics (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Cipla (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Fair–Med (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Glenmarks (Imatinib) **451–452**
 Imatinib KRKA (Imatinib) **451–452**
 Imatinib medac (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Romastru (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Sandoz (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Synthron (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Teva Pharma (Imatinib) **451–452**
 Imatinib Zentiva (Imatinib) **451–452**
 Imavec (Imatinib) **451–452**
 Imazol Paste (Clotrimazole) **227–228**
 Imecitin 250 mg/250 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imecitin 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imex (Tetracycline) **240**
 Imiglucerase **86**
 Imigran (Sumatriptan) **558**
 Imipenem & Cilastatin **344**
 Imipenem Cilastatin Panpharma 250 mg/250 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imipenem Cilastatin Panpharma 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imipenem/Cilastatin AvantX 250 mg/250 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imipenem/Cilastatin AvantX 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imipenem/Cilastatin Hospira 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
 Imipramine* **597**
 Imiquimod **242**
 Imlygic (Talimogene laherparepvec) **460**
 ImmuCyst (BCG immunotherapeuticum) **475**
 Immunate 1000 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Immunate 1200 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Immunate 250 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Immunate 500 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Immunate 600 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Immune 1200 (Blood coagulation factor IX) **112**
 Immune 200 (Blood coagulation factor IX) **112**
 Immune 600 (Blood coagulation factor IX) **112**
 Immunocomplex + Echinacea (XД) **477**
 Immunofan* **477**
 Immunokind (XΠΠ) **715**
 Immunomix plus (XД) **477**
 Immunoprin (Azathioprine) **491**
 Immunovenin–intact 5% IgG (Human normal immunoglobulin for intravenous administration) **400**
 Imodium (Loperamide hydrochloride) **48**
 Imodium Instant (Loperamide hydrochloride) **48**
 Imodium Plus* (Loperamide & Simethicone) **48**
 Imomed (Loperamide hydrochloride) **48**
 Imoper (Lactulose) **45**
 Imovax Polio (Poliomyelitis, trivalent, vaccine) **414**
 ImoViva (Racecadotril) **50**
 Impactin Duo 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Impactin Duo 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Impactin Duo 5 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Impactin Duo 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Implanon NXT **276**
 Implicor 25 mg/5 mg (Metoprolol & Ivabradine) **195**
 Implicor 25 mg/7.5 mg (Metoprolol & Ivabradine) **195**
 Implicor 50 mg/5 mg (Metoprolol & Ivabradine) **195**
 Implicor 50 mg/7.5 mg (Metoprolol & Ivabradine) **195**
 Immunobor (XД) **478**
 Imuran (Azathioprine) **491**
 Incresync 12.5 mg/30 mg (Alogliptin & Pioglitazone) **62**
 Incresync 12.5 mg/45 mg (Alogliptin & Pioglitazone) **62**
 Incresync 25 mg/30 mg (Alogliptin & Pioglitazone) **62**
 Incresync 25 mg/45 mg (Alogliptin & Pioglitazone) **62**
 Incruse (Umeclidinium) **647**
 Indacaterol & Glycopyrronium bromide **643**
 Indagen SR (Indapamide) **176**
 Indapagamma (Indapamide) **176**
 Indapamide (Indapamide) **176**
 Indapamide **176**
 Indapamide SR Alkaloid-INT (Indapamide) **176**
 Indapamide-Vitania (Indapamide) **176**
 Indapen SR (Indapamide) **176**
 Indapimide & Amlodipine **199**
 Indastad (Indapamide) **176**
 Indextol **18**
 Indicon (Indapamide) **176**
 Indigo carmine **699**
 Indinavir **383**
 Indipam SR (Indapamide) **176**
 Indobufen* **97**
 Indocollyre (Indometacin) **673**
 Indolen SR (Indapamide) **176**
 Indometacin **496, 673**
 Indometacin Actavis (Indometacin) **496**
 Indometacin Sopharma (Indometacin) **496**
 Indorin (Repaglinide) **67–68**
 Indovasin (Troxerutin & Indometacin) **186**
 Infanrix (Diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine) **404**
 Infanrix IPV+Hib **417**
 Inflectra (Infliximab) **488**
 Inflexal V **409**
 Infliximab **488**
 Influbene 1000 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Influbene 500 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Influcid (XΠΠ) **715**
 Infludex **551**
 Influnasal (XΠΠ) **715**
 Influvac **410**
 Infusiflux (Fluconazole) **368**
 Ingenol mebumate **243**
 Inhibace (Cilazapril) **201**
 Injexate (Methotrexate) **425**
 Inkontan (Tropium) **293–294**
 Inosine pranobex **395**
 Inspra (Eplerenone) **179**
 Instrel (Alendronic acid) **517**
 Insulin aspart **55–56**
 Insulin aspart mix **58**

Insulin degludec & Insulin aspart **58**
 Insulin degludec & Liraglutide **58**
 Insulin degludec **58**
 Insulin detemir **59**
 Insulin glargine **59**
 Insulin glucosamine **56**
 Insulin human actrapid **56**
 Insultard (Human insulin) **57**
 Insultard (Human insulin) **57**
 Insultard InnoLet (Human insulin) **57**
 Insultard Penfill (Human insulin) **57**
 Insuman Rapid for OptiPen (Insulin human actrapid) **56**
 Integrilin (Eptifibatide) **100**
 Interferon alfa natural **469**
 Interferon alfa-2a **469**
 Interferon alfa-2b **470**
 Interferon beta-1a **471**
 Interferon beta-1b **471**
 Intimo help (MI) **272**
 Intralipid 10% (Purified soyabean oil) **131**
 Intralipid 20% (Purified soyabean oil) **131**
 Intralipid 30% (Purified soyabean oil) **131**
 Intratect 100 g/l (Human normal immunoglobulin for intravenous administration) **400**
 Intratect 50 g/l (Human normal immunoglobulin for intravenous administration) **400**
 Intron A (Interferon alfa-2b) **470**
 Intuniv (Guanfacine) **170**
 Inulin and other polyfructosans **699**
 Invanz (Ertapenem) **344**
 Invirase (Saquinavir) **384**
 Invokana (Canagliflozin hemihydrate) **66**
 Iodaderm VT (Povidone-Iodine) **252**
 Iodine **252**
 Iodixanol **704**
 Iodosorb wound Dressing* (Cadexomer Iodine) **235**
 Iodseptadon (Povidone-Iodine) **252**
 Iohexole **705**
 Iomerol **705**
 Iomeron 200 (Iomerol) **705**
 Iomeron 300 (Iomerol) **705**
 Iomeron 350 (Iomerol) **705**
 Iomeron 400 (Iomerol) **705**
 Ionolyte **140**
 Ionsys (Fentanyl) **540**
 Iopamidol **705**
 Iopamigita 300 (Iopamidol) **705**
 Iopamigita 370 (Iopamidol) **705**
 Iopamiro 300 (Iopamidol) **705**
 Iopamiro 370 (Iopamidol) **705**
 Iopromide **706**
 Ioversol **706**
 Ioxitalamaic acid **704**
 Ipertazin (Bosentan) **174**
 Ipilimumab **445**
 Ipratropium & Salbutamol **644–645**
 Ipratropium bromide **647**
 Ipratropium bromide/Salbutamol Cipla (Ipratropium & Salbutamol) **644–645**
 Irbec (Irbesartan) **209–210**
 Irbesan (Irbesartan) **209–210**
 Irbesartan & Hydrochlorothiazide **213**
 Irbesartan **209–210**
 Irbesartan Accord (Irbesartan) **209–210**
 Irbesartan Liconsa (Irbesartan) **209–210**
 Irbesartan Ranbaxy (Irbesartan) **209–210**
 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter 150 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter 300 mg/25 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter 300 mg/25 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Irbeso (Irbesartan) **209–210**
 Iressa (Gefitinib) **451**
 Irinic Teva 0.5 mg/50 mg/ml (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Irinic Teva 1 mg/50 mg/ml (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Irinocol* (Irinotecan) **458**
 Irinotecan **458**
 Irinotecan Accord (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Actavis (Irinotecan) **458**
 Irinotecan CSC (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Ebewe (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Hospira (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Kabi (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Polpharma (Irinotecan) **458**
 Irinotecan Strides (Irinotecan) **458**
 Irinto (Irinotecan) **458**
 Irpezide 150 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Irpezide 300 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Irprestan (Irbesartan) **209–210**
 Iroproia (Olanzapine) **582**
 IRS-19 **478**
 Iruxol Mono (Collagenase) **237**
 Isavuconazole **369**
 Isentress (Raltegravir) **396**
 Isla-Cassis (Extractum lichni Islandicae fluidum) **658**
 Isla-Mint (Extractum lichni Islandicae fluidum) **658**
 Isla-Moos (Extractum lichni Islandicae fluidum) **658**
 Isocor (Verapamil) **198**
 Isodinit (Isosorbide dinitrate) **162**
 Isofluran MC Pharma 100% Aerrane (Isoflurane) **526**
 Isofluran Nicholas Piramal Aerrane (Isoflurane) **526**
 Isoflurane **526**
 Isoket (Isosorbide dinitrate) **162**
 Isoket spray (Isosorbide dinitrate) **162**
 Isoniazid **374**
 Isonid (Isoniazid) **374**
 Isoprinosine (Inosine pranobex) **395**
 Isoptin (Verapamil) **198**
 Isoptin SR (Verapamil) **198**
 Isosorb (Isosorbide dinitrate) **162**
 Isosorbide dinitrate **162**
 Isosorbide mononitrate **163**
 Isotretinoin **258**
 Isradipine* **195**
 Itopride **34**
 Itraconazol Fungizol (Itraconazole) **369**
 Itraconazole (Itraconazole) **369**
 Itraconazole **369**
 Ivabradin Mylan (Ivabradine) **165**
 Ivabradine **165**
 Ivabradine Anpharm (Ivabradine) **165**
 Ivabradine Teva (Ivabradine) **165**
 Ivadron (Ibandronic acid) **518**
 Ivemend (Fosaprepitant) **37**
 Ivermectin **260, 627**

Ivrix (Venlafaxine) **605**
 Ixazomib citrate **458**
 Ixekizumab **489–490**
 Ixel (Milnacipran) **603**
 Izba (Travaprost) **678**
 Izipox (Indapamide) **176**
 Izoreks (Inosine pranobex) **395**
 Izzoprin (Inosine pranobex) **395**

J

Jakavi (Ruxolitinib) **454**
 Jamax (Selegiline) **574**
 Jamieson prenatal (XД) **74**
 Jangee **274**
 Janumet (Sitagliptin & Metformin) **64**
 Januvia (Sitagliptin) **66**
 Jardiance (Empagliflozin) **67**
 Jaydess **267**
 Jeanine **274**
 Jectamol (Paracetamol) **551–553**
 Jectamol Plus (Paracetamol) **551–553**
 Jentaduo 2.5 mg/1000 mg Linagliptin & Metformin **63**
 Jentaduo 2.5 mg/850 mg (Linagliptin & Metformin) **63**
 Jinarc (Tolvaptan) **180**
 Jodasept (Povidone–Iodine) **252**
 Jodasept Kupro (Povidone–Iodine) **252**
 Jodid 200 (Potassium iodide or Iodine) **318**
 Jodthyrox **316**
 Josamycin **349**
 Jovesto (Desloratadine) **665**
 Jumex (Selegiline) **574**
 Jylamo (Methotrexate) **425**
 Jenoverine (ХПП) **715**
 Jevtana (Cabazitaxel) **434**

K

Kabiven **133**
 Kabiven peripheral **134**
 Kadcyla (Trastuzumab) **448**
 Kalcipos-D forte (Calcium & Colecalciferol) **81**
 Kaledra (Clopidogrel) **99**
 Kaletra (Lopinavir & Ritonavir) **392**
 Kaletra 100 mg/25 mg (Lopinavir & Ritonavir) **392**
 Kaletra 200 mg/50 mg (Lopinavir & Ritonavir) **392**
 Kalii iodidum (Potassium iodide or Iodine) **318**
 Kalii iodidum (Potassium iodide or Iodine) **318**
 Kalii permanganas (Potassium permanganate) **255**
 Kalii permanganas (Potassium permanganate) **255**
 Kalinor **81**
 Kalinoxal (Nitrous oxide) **529**
 Kalium chloratum Sopharma (Potassium chloride) **82**
 Kalium Chlorid 14.9% (Potassium chloride) **82**
 Kalymin (Pyridostigmine) **614**
 Kamagra **299**
 Kamasutra (XД) **298**
 Kamillosan* **15**
 Kamillosan* Mundspray (Kamillosan*) **15**
 Kamillosan* ointment (Kamillosan*) **15**
 Kamiren (Doxazosin) **172**
 Kamistad **18**
 Kandizol (Fluconazole) **368**
 Kanuma (Sebelipase alfa) **88**

Kapidin (Lercanidipine) **197**
 Kaplon XL (Clarithromycin) **349**
 Kaplon* (Clarithromycin) **349**
 Karbicombi 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Karbicombi 32 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Karbicombi 32 mg/25 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Karbicombi 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Karbis (Candesartan) **209**
 Kardiket retard (Isosorbide dinitrate) **162**
 Karesol (Solifenacin succinate) **293**
 Katadolon* (Flupirtine) **555**
 Katraps **478**
 Kavinerv* rapid **21**
 KA-VIT (Phytomenadione) **108**
 Kefadim (Ceftazidime) **340**
 Kelept Retard (Quetiapine) **583**
 Kengrexal (Cangrelor) **98**
 Keppra (Levetiracetam) **566**
 Kerstipon* (Rivastigmine) **612**
 Ketamine **528**
 Ketamine ELC (Ketamine) **528**
 Ketek (Telithromycin) **351**
 Ketiap (Quetiapine) **583**
 Ketoconazole (вх. рп. D01AC) **368**
 Ketoconazole **228–229**
 Ketocyclazocine* **536**
 Ketonal (Ketoprofen) **500**
 Ketoprofen **500**
 Ketoprofen–Tchaikapharma (Ketoprofen) **500**
 Ketoprofen–Vetprom (Ketoprofen) **500**
 Ketospray (Ketoprofen) **500**
 Ketosteril ketoacid **702**
 Ketotifen **682**
 Ketotifen Actavis (Ketotifene) **666**
 Ketotifen Sopharma (Ketotifene) **666**
 Ketotifene **666**
 Ketozal 2% (Ketoconazole) **228–229**
 Ketum (Ketoprofen) **500**
 Keytruda (Pembrolizumab) **447**
 Kidrolase (Asparaginase) **456**
 Kindinorm (ХПП) **715**
 Kineret (Anakinra) **489**
 Kirin (Spectinomycin) **367**
 Kivexa (Abacavir & Lamivudine) **390**
 Klabax (Clarithromycin) **349**
 Klacar (Clarithromycin) **349**
 Klacar XL (Clarithromycin) **349**
 Klacid (Clarithromycin) **349**
 Klacid SR (Clarithromycin) **349**
 Klerimed (Clarithromycin) **349**
 Klimadynon (Cimicifugae rhizoma) **272**
 Klimakt–Heel (ХПП) **715**
 Klimodien **283**
 Klimonorm **283**
 Kliogest (Estradiol & Norethisterone) **283**
 Klion D (Metronidazole & Miconazole) **263**
 Koate DVI (Blood coagulation factor VIII) **110**
 Kolbam (Cholic acid) **37**
 Konakion MM (Phytomenadione) **108**
 Konakion MM Paediatric* (Phytomenadione) **108**
 Korincare (Nifedipine) **197**

Kostya* 274
 Kovaltry (Blood coagulation factor VIII) **110**
 Kreon 10 000 (Kreon) **53**
 Kreon 25 000 (Kreon) **53**
 Kreon 40 000 (Kreon) **53**
 Kreon **53**
 Ksivozan (Levocetirizine) **664**
 Kvelux (Quetiapine) **583**
 Kvelux XR (Quetiapine) **583**
 Kventiax (Quetiapine) **583**
 Kventiax SR (Quetiapine) **583**
 Kyaresta (Anastrozole) **465–466**
 Kyprolis (Carfilzomib) **457**
 Kytril (Granisetron) **35**
 Kytril Paediatric Liquid (Granisetron) **35**



Lacidipine **197**
 Lacipil (Lacidipine) **197**
 Lacosamide **565**
 Lactagyn (MI) **90**
 Lactic acid **262**
 Lacto 4 VIP (XД) **90**
 Lactobalans (XД) **90**
 Lactoflor bioplus (XД) **90**
 LactuGel (Lactulose) **45**
 Lactulak Adipharm (Lactulose) **45**
 Lactulose **45**
 Lactulose-MIP (Lactulose) **45**
 Lactus (Lactulose) **45**
 Laif 600 (Herba Hyperici) **603**
 Laif 900 (Herba Hyperici) **603**
 Lamal (Lamotrigine) **565**
 Lamictal (Lamotrigine) **565**
 Lamisil (Terbinafine) **231**
 Lamisil dermogel 1% (Terbinafine) **231**
 Lamivudine & Raltegravir **391**
 Lamivudine **385**
 Lamivudine Teva (Lamivudine) **385**
 Lamotren (Lamotrigine) **565**
 Lamotrigine **565**
 Lamotrix (Lamotrigine) **565**
 Lamprene* (Clofazimine*) **377**
 Landiolol **190**
 Lanitop (Metildigoxin) **154**
 Lanivasin (Solifenacin succinate) **293**
 Lansoprazole **26**
 Lansoprol (Lansoprazole) **26**
 Lanthanum **695**
 Lantus for OptiPen (Insulin glargine) **59**
 Lantus for OptiSet (Insulin glargine) **59**
 Lantus for SoloStar (Insulin glargine) **59**
 Lanvexin (Venlafaxine) **605**
 LanzAcid (Lansoprazole) **26**
 Lanzul (Lansoprazole) **26**
 Lapatinib **452**
 Lapozan (Olanzapine) **582**
 Laprilen 10 (Enalapril) **201**
 Laprilen 5 (Enalapril) **201**
 Laprol (Timolol & Latanoprost) **678**
 Laronidase **87**
 Laroxin SR (Venlafaxine) **605**
 Lartruvo (Olaratumab) **446**

Larus (Atorvastatin) **218–219**
 Latacare baby (XД) **90**
 Latacare daily (XД) **90**
 Latacare kids (XД) **90**
 Latacare plus (XД) **90**
 Latacare stop (XД) **90**
 Latacom (Latanoprost) **678**
 Latacom T (Timolol & Latanoprost) **678**
 Latalux (Latanoprost) **678**
 Lataneau Plus (Timolol & Latanoprost) **678**
 Latanomed (Latanoprost) **678**
 Latanoprost **678**
 Latanoprost Actavis (Latanoprost) **678**
 Latanoprost Cipla (Latanoprost) **678**
 Laticort (Hydrocortisone butyrate) **244**
 Latokaz 150 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Latokaz 300 mg/12.5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Latokaz 300 mg/25 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Latrigil (Lamotrigine) **565**
 Latuda (Lurasidone) **579**
 Laventair (Vilanterol & Umeclidinium) **645**
 Laxal (XД) **42**
 Laxena (XД) **42**
 Lazapix* (Olanzapine) **582**
 L-Carnitine* (Levocarnitine) **85**
 Leaton (XД) **75**
 Leaton multitonic (XД) **75**
 Lecalpin (Lercanidipine) **197**
 Lecalpin Combo 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Lecalpin Combo 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Lecedil (Famotidine) **23**
 Lecithin (XД) **224**
 Ledaga (Chlormethine) **422**
 Ledipasvir & Sofosbuvir **395**
 Ledufan (Bendamustine) **421**
 Leflon (Leflunomide) **485**
 Leflox (Levofloxacin) **358–359**
 Leflunomide **485**
 Leflunomide medac (Leflunomide) **485**
 Leflunomide ratiopharm (Leflunomide) **485**
 Leflunomide Teva (Leflunomide) **485**
 Leflunomide Winthrop (Leflunomide) **485**
 Leftiram (Levetiracetam) **566**
 Legalon (Silymarin) **40**
 Legofer (Ferric proteinsuccinate) **119**
 Lekadol plus 1000 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Lekadol plus 500 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Lekoklar XL (Clarithromycin) **349**
 Lemilvo (Aripiprazole) **585–586**
 Lenograstim **468**
 Lenuxin (Escitalopram) **599**
 Lenvatinib **452**
 Lenvima (Lenvatinib) **452**
 Lenzetto (Estradiol) **278**
 Lepirudin* **92**
 Leponex (Clozapine) **581**
 Lepsitam* (Levetiracetam) **566**
 Leptodon* (Risperidone) **586**

Lercanidipine **197**
 Lercapril 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Lercapril 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Lercapril 20 mg/20 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Lescol (Fluvastatin) **219**
 Lescol XL (Fluvastatin) **219**
 Lesinurad **516**
 Letizen (Cetirizine) **663**
 Letrocon (Letrozole) **466–467**
 Letrofem (Letrozole) **466–467**
 Letrofemin (Letrozole) **466–467**
 Letrogen (Letrozole) **466–467**
 Letrozol Nucleus (Letrozole) **466–467**
 Letrozol Syntho* (Letrozole) **466–467**
 Letrozole **466–467**
 Letrozole Kabi (Letrozole) **466–467**
 Letrozole Winthrope (Letrozole) **466–467**
 Letrozole Alvogen (Letrozole) **466–467**
 Letrozole MC Pharma (Letrozole) **466–467**
 Leuporelin **462**
 Levact (Bendamustine) **421**
 Levalox (Levofloxacin) **358–359**
 Levamisole* **627**
 Levebon (Levetiracetam) **566**
 Levemir FlexPen (Insulin detemir) **59**
 Levemir FlexTouch (Insulin detemir) **59**
 Levemir Penfill (Insulin detemir) **59**
 LevemirInnoLet (Insulin detemir) **59**
 Levetiracetam **566**
 Levetiracetam Hospira (Levetiracetam) **566**
 Levetiracetam Neuraxpharm (Levetiracetam) **566**
 Levetiracetam Sanovel (Levetiracetam) **566**
 Levetiracetam Stada (Levetiracetam) **566**
 Levetiracetam (Levetiracetam) **566**
 Levide (Levosulpiride) **584**
 Levitra (Vardenafil) **297**
 Levocarnitine **85**
 Levocetirizine **664**
 Levocetirizine Cipla (Levocetirizine) **664**
 Levodopa & Benserazide **569**
 Levodopa & Carbidopa & Entacapone **571**
 Levodopa & Carbidopa **570**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 100 mg/25 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 125 mg/31,25 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 150 mg/37,5 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 175 mg/43,75 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 200 mg/50 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 50 mg/12,5 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz 75 mg/18,75 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Levofloxacin **358–359**
 Levofloxacin Adipharma (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin B. Braun (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Beximco (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Ecopharm (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Kabi (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Mylan (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Pfizer (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxacin Sanovel (Levofloxacin) **358–359**

Levofloxacin Teva (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxan (Levofloxacin) **358–359**
 Levofloxan Levofloxacin **671**
 Levomepromazine **575**
 Levomethadone **618**
 Levo-Methasan (Levomethadone) **618**
 Levomil (Levocetirizine) **664**
 Levonorgestrel **277**
 Levor (Levofloxacin) **358–359**
 Levor (Levofloxacin) **358–359**
 Levosert **281**
 Levosimendan **161**
 Levosulpiride **584**
 Levothyroxine sodium **315**
 Levovist* **700**
 Lexotan (Bromazepam) **588**
 Libexin (Prenoxidiazine) **659**
 LibraMed (MI) **52**
 Licobondrat (Ibandronic acid) **518**
 Liderin (X₁) **298**
 Lidiam (Lidocaine) **237**
 Lidiam (Lidocaine) **533**
 Lidocain (Lidocaine) **533**
 Lidocain Accord (Lidocaine) **533**
 Lidocain Actavis (Lidocaine) **237, 533**
 Lidocain Egis (Lidocaine) **237, 533**
 Lidocaine & Prilocaine **299, 534**
 Lidocaine **155, 237, 533**
 Lidocaine Claris 1% (Lidocaine) **533**
 Lidocaine Claris 2% (Lidocaine) **533**
 Lidocaine Sopharma (Lidocaine) **155**
 Lidocaine Sopharma (Lidocaine) **533**
 Lidocaine Vetprom (Lidocaine) **533**
 Lidocaine/Prilocaine Plethora (Lidocaine & Prilocaine) **299**
 Lidocaine/Prilocaine Plethora (Lidocaine & Prilocaine) **534**
 Lidocaine-Tchaikapharma (Lidocaine) **533**
 Lifmior (Etanercept) **488**
 Lifsar PulmoJet (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Lifurox (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Lifurox (Cefuroxime sodium) **337**
 Limbal stems cells, autologous
 Limeral (Glimepiride) **62**
 Linagliptin & Metformin **63**
 Linagliptin **65–66**
 Lincomycin **353**
 Lincomycin Actavis (Lincomycin) **353**
 Lindron* (Alendronic acid) **517**
 Lindynette **274**
 Linestad (Linezolid) **366**
 Linex forte (X₁) **91**
 Linezolid **366**
 Linezolid Actavis (Linezolid) **366**
 Linezolid KRKA (Linezolid) **366**
 Linezolid Polpharma (Linezolid) **366**
 Linezolid Sandoz (Linezolid) **366**
 Linezolid Tchaikapharma (Linezolid) **366**
 Lingabat (Pregabalin) **567**
 Linipril (Lisinopril) **202**
 Linola fett **233**
 Linola fett olbad **233**
 Linola urea* **232**
 Linoladiol N (Estradiol) **278**
 Lioton 1000 gel **184**
 Lipanor (Ciprofibrate) **221**
 Lipanthyl 200M (Fenofibrate) **221–222**

Lipanthyl Supra (Fenofibrate) **221–222**
Lipectilgrastim 468–469
 Liptance 10 mg/5 mg/5 mg (Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine) **225**
 Liptance 20 mg/10 mg/10 mg (Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine) **225**
 Liptance 20 mg/10 mg/5 mg (Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine) **225**
 Liptance 20 mg/5 mg/5 mg (Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine) **225**
 Liptance 40 mg/10 mg/10 mg (Atorvastatin & Perindopril & Amlodipine) **225**
 Lipobase **233**
 Lipobon (Ezetimibe) **222**
 Lipofundin MCT/LCT 10% (Soya oil fraction) **132**
 Lipofundin MCT/LCT 20% (Soya oil fraction) **132**
 Liponorm (Lecithin) **224**
 Lipopres (Lovastatin) **220**
 Lipovenoes 10% PRL (Lipovenoes) **130**
 Lipovenoes **130**
 Lipovenoes 20% PRL (Lipovenoes) **130**
 Liraglutide **51–52**
 Liraglutide **67**
 Lisigamma (Lisinopril) **202**
 Lisinopril & Amlodipine **208**
 Lisinopril & Hydrochlorothiazide **205**
 Lisinopril **202**
 Lisinopril Unipharm (Lisinopril) **202**
 Lisinopril-Tchaikapharma (Lisinopril) **202**
 Lispecip (Pioglitazone) **65**
 Litak (Cladribine) **428**
 Lithium carbonate (Lithium*) **585**
 Lithium* **585**
 Livial (Tibolone) **282**
 Lixiana (Edoxaban tosylate) **106**
 Lixisenatide **67**
 Lizopril (Lisinopril) **202**
 Inegy 10 mg/10 mg (Ezetimibe & Simvastatin) **223**
 Inegy 10 mg/20 mg (Ezetimibe & Simvastatin) **223**
 Inegy 10 mg/40 mg (Ezetimibe & Simvastatin) **223**
 Inegy 10 mg/80 mg (Ezetimibe & Simvastatin) **223**
 Lnex gastro (ХД) **91**
 Locatop (Desonide) **244**
 Locoid Crelo (Hydrocortisone butyrate) **244**
 Locoid Lipocream (Hydrocortisone butyrate) **244**
 Lodiric (Allopurinol) **515**
 Lodotra (Prednisone) **315**
 Lodoz 10 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Lodoz 2,5 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Lodoz 5 mg/6,25 mg (Bisoprolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Lofradik (Clopidogrel) **99**
 Logest **274**
 Lokren (Betaxolol) **189**
 Lomexin (Fenticonazole) **228**
Lonquex (Lipectilgrastim) 468–469
 Lonsurf 15 mg/6,14 mg (Trifluridine & Tipiracil) **432**
 Lonsurf 20 mg/8,19 mg (Trifluridine & Tipiracil) **432**
 Loosyn (Letrozole) **466–467**
 Lopedium (Loperamide hydrochloride) **48**
 Lopedium Plus (Loperamide & Simethicone) **48**
 Loperamid Stada (Loperamide hydrochloride) **48**
 Loperamide & Simethicone **48**
 Loperamide hydrochloride **48**
 Lopinavir & Ritonavir **392**
 Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg (Lopinavir & Ritonavir) **392**
 Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg (Lopinavir & Ritonavir) **392**
 Loprilin (Omeprazole) **26–27**
 Lorano (Loratadine) **666**
 Loratadin Unipharm (Loratadine) **666**
 Loratadine **666**
 Lorazepam* (вж. табл. N6 и N7) **559**
 Lorazepam* **525**
 Lorazepam* **589**
 Lordes (Desloratadine) **665**
 Lordestin* (Desloratadine) **665**
 Lorinden A (Flumetasone pivalate & Salicylic acid) **250**
 Lorinden C (Flumetasone pivalate & Cloquinoxol) **246**
 Lorinden N (Flumetasone pivalate & Neomycin) **248**
 Lorista (Losartan) **210**
 Lorista H (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Lorista HD (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Lorista HL (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Lomoxicam **497**
 Lortanda (Letrozole) **466–467**
 Losarcon 50 mg/12,5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Losarlen (Losartan) **210**
 Losartan & Amlodipine **216**
 Losartan & Hydrochlorothiazide **213**
 Losartan **210**
 Losartan plus ESP Pharma (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Losartan Potassium Aurobindo (Losartan) **210**
 Losartan-Genericon (Losartan) **210**
 Losartan-Pfizer (Losartan) **210**
 Losartan-Tchaikapharma (Losartan) **210**
 Lostrazin (Cilostazol) **99**
 Lotar (Losartan) **210**
 Lovastatin **220**
 Loxapine **582**
 Loximed (Meloxicam) **497**
 Lozap (Losartan) **210**
 Lozap H (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 L-Thyroxin 100 (Levothyroxine sodium) **315**
 L-Thyroxin 150 (Levothyroxine sodium) **315**
 L-Thyroxin 50 (Levothyroxine sodium) **315**
 Lucratio (Montelukast sodium) **649**
 Lucetam (Piracetam) **609**
 Lucrin Daily (Leuprorelin) **462**
 Lucrin depot (Leuprorelin) **462**
 Lucrin depot (Leuprorelin) **462**
 Lucrin PDS depot (Leuprorelin) **462**
 Ludiomil (Maprotiline) **598**
 Lulina* **274**
 Lumacaftor & Ivacaftor **667–668**
 Lumigan (Bimatoprost) **678**
 Lunaldin (Fentanyl) **540**
 Lurasidone **579**
 Lusduna (Insulin glargine) **59**
 Lusitrac (Topiramate) **567**
 Lusopress (Nitrendipine) **198**
 Lutax amd Plus (ХД) **687**
 Lutein (ХД) **687**
 Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chloride **711**
 Lutin (Progesterone) **280**
 Lutrate Depot (Leuprorelin) **462**
 Luxfen (Brimonidine) **675**

Luxfen Combi (Timolol & Brimonidine) **677**
 Luxtanor 10 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Luxtanor 5 mg/10 mg (Amlodipine & Atorvastatin) **225**
 Lydol (Pethidine) **541**
 Lymphomyosot solutio (ХПП) **715**
 Lymphomyosot tablets (ХПП) **715**
 Lynestrenol **281**
 Lynpraza (Olaparib) **459**
 Lyrica (Pregabalin) **567**
 Lysthenon (Suxamethonium chloride) **510**
 Lyvam (Levetiracetam) **566**
 Lyxumia (Lixisenatide) **67**
 Levofloxacin **671**

M

MabCampath (Alemtuzumab) **481**
 Mabron (Tramadol) **542–543**
 Mabron MR (Tramadol) **542–543**
 Mabthera (Rituximab) **448**
 Macitentan **174**
 Macmiror (Nifuratel) **264**
 Macmiror complex (Nifuratel & Nystatin) **264**
 Macropen (Midecamycin) **350**
 Macrotec **709**
 Macugen (Pegaptanib sodium) **684**
 Madecassol* (Extractum Centellae asiatica) **236**
 Madopar 100 mg/25 mg Dispersible (Levodopa & Benserazide) **569**
 Madopar 200 mg/50 mg (Levodopa & Benserazide) **569**
 Madopar HBS 100 mg/25 mg (Levodopa & Benserazide) **569**
 Madras MR (Gliclazide) **61**
 Magaldrate **22**
 Magne B₆ **82**
 Magnegita (Gadopentetic acid) **707**
 Magnerich (Magnesium aspartate) **82**
 Magnerot (Magnesium orotate) **83**
 Magnesium 365 fortissimum (Biolectra) **82**
 Magnesium aspartate **82**
 Magnesium citrate **83**
 Magnesium Diasporal (Magnesium citrate) **83**
 Magnesium orotate **83**
 Magnesium sulfate **45, 83, 698**
 Magnesium Sulfate Galen-Pharma (Magnesium sulfate) **45**
 Magnesium Sulfate Toni-M **45**
 Magnesium Sulfate VT (Magnesium sulfate) **45**
 Magnetolux (Gadopentetic acid) **707**
 Magnevist (Gadopentetic acid) **707**
 Malathion **629**
 Malathion (Malathion) **629**
 Maltofer (Ferric hydroxide polymaltose complex) **118**
 Maltofer fol (Ferric hydroxide polymaltose complex & Folic acid) **121**
 Mannitol **141, 657**
 Maninil (Glibenclamide) **61**
 Mannitol B. Braun 15% (Mannitol) **141**
 Mannitol Baxter 10% (Mannitol) **141**
 Mannitol Biopharm 10% (Mannitol) **141**
 Mannitol Biopharm 15% (Mannitol) **141**
 Maprotiline **598**
 Maraslavin **15**
 Maraviroc **395**
 Marbeta (Betahistine) **619**

Marcaine Spinal (Bupivacaine) **531**
 Marcaine Spinal Heavy (Bupivacaine) **531**
 Marixino (Memantine) **613**
 Marvelon **274**
 Mastodynion guttae (ХПП) **715**
 Mastodynion tablets (ХПП) **715**
 Matrix bodycode (ХД) **523**
 Matsan Doych **508**
 Maurers kräutergarten original schwedenbitter aus 32 krautern (ХД) **478**
 Maxalt (Rizatriptan) **557**
 Maxalt RPD (Rizatriptan) **557**
 Maxidex (Dexamethasone) **672**
 Maxipime (Cefepime) **342**
 Maxitrol **675**
 Measles, mumps, and rubella vaccine, inactivated **413**
 Measles, mumps, rubella and varicella vaccine, live **413**
 Meaxin (Imatinib) **451–452**
 Mebendazole **626**
 Mebeverine **30**
 Mecillinam* **326**
 Meclofenoxate **609**
 Mecorlong* (Metoprolol) **191**
 Medabon (Mifepristone & Misoprostol) **292**
 Medaxone (Ceftriaxone) **342**
 Medazepam **589**
 Medfalgin (Metamizole sodium) **546**
 Medglimid (Glimepiride) **62**
 Medicasol (Extractum Centellae asiatica) **236**
 Medicinal charcoal **47**
 Medicinal Liquid Oxygen Prescriptia 100% (Oxygen) **698**
 Medikinet (Methylphenidate) **606**
 Medikinet MR (Methylphenidate) **606**
 Medocapron (Tranexamic acid) **107**
 Medocef (Cefoperazone) **339**
 Medoclav (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Medoclav Forte (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Medoclor (Cefaclor) **335**
 Medoclor Forte (Cefaclor) **335**
 Medocriptine Medochemie (Bromocriptine) **270**
 Medofloxine (Ofloxacin) **360**
 Medoflucon 150 (Fluconazole) **368**
 Medoflucon 200 (Fluconazole) **368**
 Medoflucon 50 (Fluconazole) **368**
 Medopexol (Pramipexole) **573**
 Medopride (Itopride) **34**
 Medorisper (Risperidone) **586**
 Medostatin (Lovastatin) **220**
 Medosulipide (Amisulpride) **583**
 Medrol (Methylprednisolone) **313**
 Medroxyprogesterone acetate **461**
 Mega Cal (ХД) **81**
 Meglucon (Metformin) **60**
 Mekinist (Trametinib) **455**
 Melagenina **233**
 Melatonin (ХД) **594**
 Melatonin Adipharm (ХД) **594**
 Melatonin Ambros forte SR (ХД) **594**
 Melatonin Max Adipharm (ХД) **594**
 Melatonin Relax forte (ХД) **594**
 Melatonine (ХД) **594**
 Melbek (Meloxicam) **497**
 Melbek Fort (Meloxicam) **497**
 Meldonium* **166**
 Melilalx adults (MI) **42**

Melilalx pediatric (MI) **42**
 Melkidos (Levonorgestrel) **277**
 Melleva (Ethinylestradiol & Cyproterone) **290**
 Mellizide (Gliclazide) **61**
 Melox (Meloxicam) **497**
 Meloxicam **497**
 Meloxicam–ratiopharm (Meloxicam) **497**
 Memantine **613**
 Memantine Chanelle Medical* (Memantine) **613**
 Memantine Cipla (Memantine) **613**
 Memantine Sopharma (Memantine) **613**
 Memigmin (Memantine) **613**
 Memoplant (Ginkgo folium) **612**
 Memoplus (ХД) **478**
 Memostore (ХД) **609**
 Mendilex (Biperiden) **569**
 Meningococcal polysaccharide vaccine A+C (Meningococcal polysaccharide vaccine) **403**
 Meningococcal polysaccharide vaccine **403**
 Menkart 100 mg/25 mg (Levodopa & Benserazide) **569**
 Menkart 200 mg/50 mg (Levodopa & Benserazide) **569**
 Menogon (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Menoinfex (Meropenem) **345**
 Menotest FSH **701**
 Menotrophin LG (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Menotrophin LG (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Menotropins (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Mens's power multivitamins **77**
 Mentha–Crataegus–Valeriana **595**
 Menthol Galen – Pharma **238**
 Menthyl valerate **595**
 Menopur (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Mepivacaine **534**
 Mepivastesin (Mepivacaine) **534**
 Mepolizumab **650**
 Meprene (Esomeprazole) **25**
 Meprezor (Esomeprazole) **25**
 Meralys (Xylometazoline) **630–631**
 Mercaptamine **685**
 Mercaptopurine **429**
 Mercilon **275**
 Meriofert (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Meriofert PFS (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Merional (Human menopausal gonadotrophin) **287–278**
 Meronem (Meropenem) **345**
 Meropenem **345**
 Meropenem AvantX (Meropenem) **345**
 Meropenem Hospira (Meropenem) **345**
 Meropenem Panpharma (Meropenem) **345**
 Meropenem Tchaikapharma (Meropenem) **345**
 Meropenem Kabi (Meropenem) **345**
 Mersinol (Escitalopram) **599**
 Mesalamine (Mesalazine) **49**
 Mesalazin Unipharm (Mesalazine) **49**
 Mesalazine **49**
 Mesna **697**
 Mesopral (Esomeprazole) **25**
 Mestinon (Pyridostigmine) **614**
 Methacycline **324**
 Metadon Alkaloid (Methadone) **618**
 Metalyse (Tenecteplase) **105**
 Metamizole sodium **546**
 Metamizole Sodium Vetrprom (Metamizole sodium) **546**
 Metandienone* **84**
 Metfocon (Metformin) **60**
 Metfodiab (Metformin) **60**
 Metfogamma (Metformin) **60**
 Metformin **60**
 Metformin Generics (Metformin) **60**
 Metformin Hexal (Metformin) **60**
 Metformin Sandoz (Metformin) **60**
 Metformin Tchaikapharma (Metformin) **60**
 Metformin Teva ((Metformin) **60**
 Methadone **618**
 Methasan(Methadone) **618**
 Methenamine **366**
 Methergin (Methylergometrine) **265**
 Methicillin* (Meticillin*) **331**
 Methimazole (Thiamazole) **317**
 Methohexital* **525**
 Methoject (Methotrexate) **425**
 Methoject Pen (Methotrexate) **425**
 Methotrexat Ebewe (Methotrexate) **425**
 Methotrexat Lachema (Methotrexate) **425**
 Methotrexate **425**
 Methotrexate Accord (Methotrexate) **425**
 Methoxyflurane* **525**
 Methyl dopa **169**
 Methylenum coeruleum* (Methylthionium chloride*) **692**
 Methylergometrine **265**
 Methylphenidate **606**
 Methylphenidate Actavis (Methylphenidate) **606**
 Methylprednisolone **313**
 Methylprednisolone aceponate **245**
 MethylprednisoloneCortico (Methylprednisolone) **313**
 MethylprednisoloneSopharma (Methylprednisolone) **313**
 MethylprednisoloneTeva (Methylprednisolone) **313**
 Methylrosalinine **230**
 Methylthionium chloride* **692**
 Meticillin* (Methicillin*) **331**
 Metildigoxin **154**
 Metizol (Thiamazole) **317**
 Metoclopramide **34**
 Metoclopramide CP Medical (Metoclopramide) **34**
 Metocor (Metoprolol) **191**
 Metoprolol & Ivabradine **195**
 Metoprolol **191**
 Metoprolol Accord (Metoprolol) **191**
 Metoprolol Meda (Metoprolol) **191**
 Metoprolol Polpharma (Metoprolol) **191**
 Metoprolol Stada (Metoprolol) **191**
 Metoprolol tartarate Accord (Metoprolol) **191**
 Metoprolol tartarate Intas (Metoprolol) **191**
 Metostad (Metoprolol) **191**
 Metrachim (Metoprolol) **191**
 Metris (Metronidazole) **363**
 Metronidazol i.v. Braun (Metronidazole) **363**
 Metronidazole & Miconazole **263**
 Metronidazole **263, 363, 623**
 Metronidazole ABR (Metronidazole) **363**
 Metronidazole Biopharm (Metronidazole) **363**
 Metronidazole Fresenius (Metronidazole) **363**
 Metrosa 0.75% (Metronidazole) **363**
 Mexia (Memantine) **613**
 Mexia initiational pack (Memantine) **613**
 Mezavant (Mesalazine) **49**
 Mezlocillin* **326**

Mezym forte (Pancreatin) **53**
 Miacalcic (Calcitonin) **320**
 Micafungin* **367**
 Micardis (Valsartan) **211**
 Micardis Plus (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Micetal (Flutrimazole) **228**
 Miconazole **14, 229, 263, 368**
 Microgynon **275**
 Microser (Betahistine) **619**
 Midazolam **592**
 Midazolam Chiesi* (Midazolam) **592**
 Midazolam Medex (Midazolam) **592**
 Midazolam Panpharma (Midazolam) **592**
 Midecamycin **350**
 Midiana* **275**
 Midodrine **160**
 Mifegyn (Mifepristone) **291**
 Mifepristone & Misoprostol **292**
 Mifepristone **291**
 Mifepristone Linepharma (Mifepristone) **291**
 MIG for Children (Ibuprofen) **498–500**
 MIG Junior (Ibuprofen) **498–500**
 MIG-400 (Ibuprofen) **498–500**
 Migalstat hydrochloride **87**
 Miglustat **88**
 Miglustat G.L. (Miglustat) **88**
 Migrenon **556, 558**
 Migtam* (Naratriptan) **557**
 Milalgin (Metamizole sodium) **546**
 Mildronate* (Meldonium*) **166**
 Milgamma **75**
 Milgamma N (Benfotiamine & Cyanocobalamine & Pyridoxine) **73**
 Milgamma NA injekt **75**
 Milgamma Protect (Benfotiamine) **69**
 Milligest **276**
 Milnacipran **603**
 Milorofen (Ibuprofen) **498–500**
 Milosartan (Losartan) **210**
 Milrinone **161**
 Milurit (Allopurinol) **515**
 Minidiab (Glipizide) **62**
 Minirin (Desmopressin acetate) **305**
 Minirin Melt (Desmopressin acetate) **305**
 Minocycline* **323**
 Minoxidil **261**
 Minulet **275**
 Miram (Desmopressin acetate) **305**
 Mirapexin (Pramipexole) **573**
 Mirapril* (Ramipril) **203**
 Mirena **267**
 Mirtazapine **604**
 Mirtazapine Aurobindo (Mirtazapine) **604**
 Mirtazapine Bluefish (Mirtazapine) **604**
 Mirvaso (Brimonidine) **259**
 Mirvaso (Brimonidine) **260**
 Mirzaten (Mirtazapine) **604**
 Mirzaten Q Tab (Mirtazapine) **604**
 Misodel (Misoprostol) **267**
 MisoOne (Misoprostol) **267**
 Misoprostol **267**
 Mitomycin **439**
 Mitomycin Accord (Mitomycin C) **439**
 Mitomycin-C Kyowa (Mitomycin C) **439**
 Mitoxantron Ebewe (Mitoxantrone) **438**
 Mitoxantrone **438**
 Mixtard **58**
 Mixtard 30 (Mixtard) **58**
 Mixtard 30 Flex Pen (Mixtard) **58**
 Mixtard 30 InnoLet (Mixtard) **58**
 Mixtard 30 Penfill (Mixtard) **58**
 Mixtard 40 Penfill (Mixtard) **58**
 Mixtard 50 Penfill (Mixtard) **58**
 Mixtura alba Galen – Pharma **232**
 M–M–R II (Measles, mumps, and rubella vaccine) **413**
 Mobilat **507**
 Moclobemid Sopharma (Moclobemide) **601**
 Moclobemide **601**
 Modafinil **607**
 Moditen Depot (Fluphenazine decanoate) **576**
 Moduxin MR (Trimetazidine) **167**
 Moex (Moexipril) **202**
 Moexipril **202**
 Mogilarta 40 mg/12,5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Mogilarta 80 mg/12,5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Mogilarta 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Molaxole **45**
 Molgramostim* **469**
 Moloxin (Moxifloxacin) **359**
 Molsidomin WZF (Molsidomine) **163**
 Molsidomine **163**
 Momederm (Mometasone furoate) **246**
 Momendol (Naproxen) **500–501**
 Momerid (Mometasone furoate) **246**
 Mometasone **633**
 Mometasone ABR (Mometasone furoate) **246**
 Mometasone furoate **246**
 Mometasone Furoate Auden (Mometasone furoate) **246**
 Mometasone furoate Cipla (Mometasone) **633**
 Mometasone Sandoz (Mometasone furoate) **246**
 Mometasone Teva (Mometasone) **633**
 Monart (Montelukast sodium) **649**
 Moniyot–131 **709**
 Moniyot–131 **711**
 Moniyot–131 Capsule D **709**
 Moniyot–131 Capsule T **709**
 Moniyot–131 Capsule T **711**
 Monkasta (Montelukast sodium) **649**
 Monlucare (Montelukast sodium) **649**
 Monofer **120**
 Monopost (Latanoprost) **678**
 Monopril (Fosinopril) **202**
 Monozide 20 mg/12,5 mg (Fosinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Montecon (Montelukast sodium) **649**
 Montek (Technetium pertechnetate) **709**
 Montelux (Montelukast sodium) **649**
 Montelugen (Montelukast sodium) **649**
 Montelukast Accord (Montelukast sodium) **649**
 Montelukast Cipla (Cipla Ltd) (Montelukast sodium) **649**
 Montelukast sodium **649**
 Montelukast Synthon (Synthon BV) (Montelukast sodium) **649**
 Monural (Fosfomycin) **365**
 Moroctocog alfa **115**
 Morphine hydrochloride **537–538**
 Morphine Sopharma (Morphine hydrochloride) **537–538**

Morphine sulfate **538**
 Motilium (Domperidone) **34**
 Movalis (Meloxicam) **497**
 Moventing (Naloxegol) **46**
 Movicol **46**
 Movix (Meloxicam) **497**
 Movymia (Teriparatide) **319**
 Moxi (Moxifloxacin) **359**
 Moxifloxacin **359, 671**
 Moxifloxacin Rivopharm (Moxifloxacin) **671**
 Moxifloxan (Moxifloxacin) **671**
 Moxiquin (Moxifloxacin) **359**
 Moxistad (Moxifloxacin) **359**
 Moxogamma (Moxonidine) **171**
 Moxonidine **171**
 Moxonigen (Moxonidine) **171**
 MST Continus (Morphine sulfate) **538**
 Mucoangin (Ambroxol) **655–656**
 Mucofalk **43**
 Mucofalk Apple (Mucofalk) **43**
 Mucofalk Orange (Mucofalk) **43**
 Mucogrip (Ibuprofen & Pseudoephedrine) **500**
 Mucohelix **653**
 Muconasal Plus (Tramazoline) **630**
 Mucoplant Anisol **653**
 Mucoplant cough syrup Ivi (Мукоплант експекторант с бръшлян) **653**
 Mucoplant Eucalyptus erkaeltungs-balsam S **508**
 Mucoplant Spitzwegerish Hustensaft (Мукоплант сироп от теснолист жиловлек) **653**
 Mucosin Zentiva (Ambroxol) **655–656**
 Mucosoft (Acetylcysteine) **655**
 Mucosolvan (Ambroxol) **655–656**
 Mucosolvan Max (Ambroxol) **655–656**
 Mukolen* (Eprazinone) **657**
 Multaq (Dronedarone) **157**
 Multiferon (Interferon alfa natural) **469**
 Multilac **151**
 Multilac Potassium-free **151**
 Mupirocin **240**
 MupiroNasal (Mupirocin) **240**
 Musant (Tizanidine) **681**
 Myakell (Levetiracetam) **566**
 Mycobacterium bovis BCG vaccine **407**
 Mycomax 150 (Fluconazole) **368**
 Mycomax 200 (Fluconazole) **368**
 Myconafine (Terbinafine) **231**
 Mycophenolate Mofetil **485**
 Mycophenolate Mofetil Accord (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Mycophenolate Mofetil Actavis (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Mycophenolate Mofetil Mylan (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Mycophenolic acid Accord (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Mycosyst (Fluconazole) **368**
 Myden (Perindopril) **203**
 Mydfrin* (Phenylephrine) **681**
 Mydocalm (Tolperizone) **514**
 Mydrane (Tropicamide & Phenylephrine & Lidocaine) **680**
 Myfortic (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Myocet **438**
 Myoview (Tetrafosmin) **710**
 Myprofen (Flurbiprofen) **498**
 Myrtol **657**
 Mysimba (Bupropion & Naltrexon) **51**
 Mywy **275**

N

Naclof (Diclofenac) **673**
 Nadifloxacin **257**
 Nadixa (Nadifloxacin) **257–258**
 Nadroparin Calcium **96**
 Nafarelin **307**
 Nafcillin* **331**
 Naftidrofuryl **182**
 Naftifine **230**
 Nailner repair **231**
 Naklofen (Diclofenac) **494**
 Naklofen DUO (Diclofenac) **494**
 Naklofen SR (Diclofenac) **494**
 Nalbuphine* **536**
 Nalgesin (Naproxen) **500–501**
 Nalgesin Forte (Naproxen) **500–501**
 Nalidixic acid **361**
 Nalmefene **617**
 Naloxegol **46**
 Naloxon (Naloxone) **692**
 Naloxone **692**
 Naltrexone **617**
 Naltrexone Accord (Naltrexone) **617**
 Namaxir (Methotrexate) **425**
 Nandrolone decanoate **85**
 Naniprus (Sodium nitroprusside) **173**
 Nanocoll **709**
 Nantarid (Quetiapine) **583**
 Napha-Nasal Adipharm (Naphazoline) **630**
 Naphazoline **630, 681**
 Naproxen & Esomeprazol **501**
 Naproxen **500–501**
 Naproxen Actavis (Naproxen) **500–501**
 Naramig* (Naratriptan) **557**
 Naratriptan **557**
 Narcotan* (Halothane) **525**
 Nasacort (Triamcinolone) **633**
 Nasacort AQ (Triamcinolone) **633**
 Nasan (Xylometazoline) **630–631**
 Nasic (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Nasic kids (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Naso-heel (ХПП) **715**
 Nasonex (Mometasone) **633**
 Nasostad (Mometasone) **633**
 Natalizumab **486**
 Natrii chloridum Biopharm (Sodium chloride) **145**
 Natrium bromatum Sopharma (Sodium bromide) **595**
 Natrium chloratum Sopharma (Sodium chloride) **145**
 Natrium Chloride 0.9% + Glucose 5% Actavis (Sodium chloride & Glucose) **145**
 Natrium Chloride 0.9% + Glucose 5% B. Braun (Sodium chloride & Glucose) **145**
 Natrium Chloride Braun (Sodium chloride) **145**
 Natrium citricum (Sodium citrate) **703**
 Natrium hyposulfurosum* (Sodium thiosulfate) **693**
 Natrium nitrosum* (Sodium nitrite) **693**
 Natrxam 1.5 mg/10 mg (Indapimide & Amlodipine) **199–200**
 Natrxam 1.5 mg/5 mg (Indapimide & Amlodipine) **199**
 Natural Senna laxative **43**
 Naturalax 3 with Aloe (ХД) **43**
 Navelbine (Vinorelbine) **433**
 Navoban (Tropisetron) **36**
 Naxogin (Nimorazole) **623**

Nebacop* (Nebivolol) **192**
 Nebicard (Nebivolol) **192**
 Nebicor (Nebivolol) **192**
 Nebido (Testosterone depot) **277–278**
 Nebilet (Nebivolol) **192**
 Nebilet Plus 5 mg/12.5 mg (Nebivolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Nebilet Plus 5 mg/25 mg (Nebivolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Nebivolol & Hydrochlorothiazide **194**
 Nebivolol **192**
 Nebivolol Actavis (Nebivolol) **192**
 Nebivolol Sandoz (Nebivolol) **192**
 Nebivolol Teva (Nebivolol) **192**
 Nebivolol/Hydrochlorothiazide 5 mg/25 mg (Nebivolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Nebizita (Nebivolol) **192**
 Necitumumab **445**
 Nedocromil* **647**
 NeisVac-C (Meningococcal polysaccharide vaccine) **403**
 Nelfinavir **383**
 Nelidix (Nalidixic acid) **361**
 Nemadatine (Memantine) **613**
 Neo Tyrcine Limon (Chlorhexidine & Lidocaine) **635**
 Neo Tyrcine Menthol (Chlorhexidine & Lidocaine)
 Neoamoclav 500 mg/125 mg (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Neoamoclav 875 mg/125 mg (Amoxicillin & Clavulanic acid) **331**
 Neo-Angin **636**
 Neo-Angin Cherry (Neo-Angin) **636**
 Neo-Angin Sage (Neo-Angin) **636**
 Neo-Angin sugar free (Neo-Angin) **636**
 Neorapi (Aripiprazole) **585–586**
 NeoBianacid (MI) **23**
 Neodipin Bes-T (Amlodipine) **196**
 Neodolpasse (Diclofenac Sodium & Orphenadrine nitrate) **496**
 Neofordex (Dexamethasone) **313**
 Neoglim (Glimepiride) **62**
 Neoglinid (Repaglinide) **67–68**
 Neolexan SR (Oxipripteran) **604**
 Neomycin & Bacitracin **241**
 Neomycin **241**
 Neomycinum TC (Neomycin) **241**
 Neopamid (Indapamide) **176**
 Neopamid SR (Indapamide) **176**
 Neopholic (Folic acid) **123**
 Neophyr (Nitric oxide) **668**
 Neorami (Ramipril) **203**
 NeoRecomon (Epoetin beta) **126**
 Neorenal (Xl) **265**
 Neorisp (Risperidone) **586**
 Neoroso (Rosuvastatin) **220**
 Neosimva (Simvastatin) **221**
 Neosorbid (Isosorbide mononitrate) **163**
 Neostigmine **614**
 Neotigason (Acitretin) **239**
 Neotri MR (Trimetazidine) **167**
 Neotvan (Irinotecan) **458**
 Neoxell (Imatinib) **451–452**
 Nepafenac **673**
 Neparvis 24 mg/26 mg (Sacubitril & Valsartan) **217**
 Neparvis 49 mg/51 mg (Sacubitril & Valsartan) **217**
 Neparvis 97 mg/103 mg (Sacubitril & Valsartan) **217**

Nergolin (Nicergoline) **182**
 Nervamat (Ropiridole) **573**
 Nesacaine-MPF (Chloroprocaine) **531**
 Neulasta (Pegfilgrastim) **469**
 Neupogen Singleject* 30 MIU (Filgrastim) **468**
 Neupogen Singleject* 48 MIU (Filgrastim) **468**
 Neupogen* 30 MIU (Filgrastim) **468**
 Neupogen* 48 MIU (Filgrastim) **468**
 Neuraseq (Florbetaben) **708**
 Neurexan (XΠΠ) **715**
 Neurobex **75**
 Neurocynsine (XΠΠ) **715**
 Neurolox (Hydroxyzine) **590**
 Neurolipon-MIP 600 (Thioctic acid) **89**
 Neurontin (Gabapentin) **564**
 Neurotop (Carbamazepine) **562**
 Neurotop Retard (Carbamazepine) **562**
 Nevanac (Nepafenac) **673**
 Nevirapine **388**
 Nevolen (Nebivolol) **192**
 Nevotens Plus 5 mg/12.5 mg (Nebivolol & Hydrochlorothiazide) **194**
 Nexavar (Sorafenib) **454**
 Nexium (Esomeprazole) **25**
 Nexium Control (Esomeprazole) **25**
 Nexodal (Naloxone) **692**
 Nexopral (Esomeprazole) **25**
 Nialamide* **597**
 Nibix (Imatinib) **451–452**
 Nicergoline **182**
 Niclosamide* **628**
 Nicorandil **164**
 Nicorette **615**
 Nicorette Clear (Nicotine TTS) **615–616**
 Nicorette Freshmint 2 mg (Nicorette) **615**
 Nicorette Freshmint 4 mg (Nicorette) **615**
 Nicorette Freshmint Spray (Nicorette) **615**
 Nicorette Icemin 2 mg (Nicorette) **615**
 Nicorette Icemin 4 mg (Nicorette) **615**
 Nicorette Invisipatch TTS (Nicotine TTS) **615–616**
 Nicotine TTS **615–616**
 Nicotinell TTS 14 mg/24 h (Nicotine TTS) **615–616**
 Nicotinell TTS 7 mg/24 h (Nicotine TTS) **615–616**
 Nicotinell TTS 21 mg/24 h (Nicotine TTS) **615–616**
 Nifedipin Actavis (Nifedipine) **197**
 Nifedipine **197**
 Nifuratel & Nystatin **264**
 Nifuratel **264**
 Nilotinib **453**
 Nimed (Nimesulide) **504**
 Nimesil (Nimesulide) **504**
 Nimesulide **504**
 Nimodipine **198**
 Nimorazole **623**
 Nimotop S (Nimodipine) **198**
 Ninlaro (Ixazomib citrate) **458**
 Nintedanib **453**
 NiQuitin CQ 14 (Niquitin CQ) **616**
 NiQuitin CQ 21 (Niquitin CQ) **616**
 Niquitin CQ **616**
 NiQuitin CQ 7 (Niquitin CQ) **616**
 Nisita **634**
 Nitrazepam **592**
 Nitrendipin Actavis (Nitrendipine) **198**
 Nitrendipine **198**

Nitric oxide **668**
 Nitrocor (Glyceryl trinitrate) **161–162**
 Nitroderm* TTS (Glyceryl trinitrate) **161–162**
 Nitrofurantoin* **365**
 Nitroglycerin PH&T (Glyceryl trinitrate) **161–162**
 Nitrolingual Spray (Glyceryl trinitrate) **161–162**
 Nitrolong (Pentaerithrityl tetranitrate) **163**
 Nitronal aqueous (Glyceryl trinitrate) **161–162**
 Nitrous oxide (Nitrous oxide) **529**
 Nitrous oxide **529**
 Nitrous Oxide Medicinal YES (Nitrous oxide) **529**
 Nitrous oxide, combinations **529**
 Nitroxoline **366**
 Nitroxolin–MIP forte (Nitroxoline) **366**
 Nivabex (Galantamine & Vitamins) **614**
 Nivalin (Galantamine) **611**
 Nivestim (Filgrastim) **468**
 Nivolumab **446**
 Nivolumab BMS (Nivolumab) **446**
 Nizatidine **24**
 Nizoral (Ketoconazole) **228–229**
 Nizoral 2% shampoo (Ketoconazole) **228–229**
 Noacid (Pantoprazole) **27**
 Noax (Tramadol) **542–543**
 Noctissin (Desmopressin acetate) **305**
 Nodom (Dorzolamide) **676**
 Noepix (Levetiracetam) **566**
 Noflamen (Meloxicam) **497**
 Nogron (Temozolomide) **424**
 Nolicin (Norfloxacin) **360**
 Noliprel (Perindopril & Indapamide) **205**
 Noliprel Bi-forte (Perindopril & Indapamide) **205**
 Noliprel forte (Perindopril & Indapamide) **205**
 Noluterax 8 mg/2.5 mg (Perindopril & Indapamide) **205**
 Nolzpa (Pantoprazole) **27**
 Nolzpa control (Pantoprazole) **27**
 Nolvadex (Tamoxifen) **464**
 Nonacog gamma **115**
 Nonoxinol **268**
 Nootropil (Piracetam) **609**
 Nordimet (Methotrexate) **425**
 Nordipin (Amlodipine) **196**
 Norditropin SimpleXx (Somatropin) **303**
 Norethisterone (Norethisterone) **281**
 Norethisterone acetate **281**
 Norfloxacin **360**
 Normaglyc* (Metformin) **60**
 Normix (Rifaximin) **47**
 Normodiab (Gliclazide) **61**
 Normodiab MR (Gliclazide) **61**
 Normodipin (Amlodipine) **196**
 Normoflor (XД) **91**
 Norprolac (Quinagolide) **271**
 Norsulfazol Kupro (Sulfathiazole) **241**
 Norsulfazol Toni–M (Sulfathiazole) **241**
 Norsulfazol VT (Sulfathiazole) **241**
 Nortivan (Valsartan) **211**
 Nortriptyline* **597**
 Norvasc (Amlodipine) **196**
 Norvir (Ritonavir) **384**
 No-Spa (Drotaverine) **30**
 No-Spa Comfort (Drotaverine) **30**
 NovoEight (Turoctocog alfa) **117**
 Novofem (Estradiol & Norethisterone) **283**
 NovoMix 30 FlexPen (Insulin aspart mix) **58**

NovoMix 50 FlexPen (Insulin aspart mix) **58**
 NovoMix 70 FlexPen (Insulin aspart mix) **58**
 NovoMix30 Penfill (Insulin aspart mix) **58**
 NovoMix50 Penfill (Insulin aspart mix) **58**
 NovoMix70 Penfill (Insulin aspart mix) **58**
 NovoRapid (Insulin aspart) **55–56**
 NovoRapid FlexPen (Insulin aspart) **55–56**
 NovoRapid Penfill (Insulin aspart) **55–56**
 NovoRapidFlexTouch (Insulin aspart) **55–56**
 NovoSeven (Eptacog alfa) **113**
 Novphyllin (Aminophylline) **648**
 Novynette 275
 N–ti tuss **653**
 Nucala (Mepolizumab) **650**
 Nulsora (Levonorgestrel) **277**
 Numient 145 mg/36.25 mg (Co–careldopa) **570**
 Numient 195 mg/48.75 mg (Co–careldopa) **570**
 Numient 245 mg/61.25 mg (Co–careldopa) **570**
 Numient 95 mg/23.75 mg (Co–careldopa) **570**
 Nurofen (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Active (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Express (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Femina Forte (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for children Forte Orange (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for children Forte Strawberry (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for children Orange (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for Children suppositories (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for Kids and Junior Orange (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen for Kids and Junior Strawberry (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Forte (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Forte X2 (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Junior Orange (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Junior Strawberry (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Liquid Capsules (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen Migraine Pain (Ibuprofen) **498–500**
 Nurofen stopcold (Ibuprofen & Pseudoephedrine) **500**
 Nurofen X2 (Ibuprofen) **498–500**
 Nurulin Duo (Ibuprofen & Paracetamol) **500**
 Nutriflex lipid 34/64 peri **135**
 Nutriflex lipid 56/144 special **135**
 Nutriflex lipid peri **135**
 Nutriflex lipid plus* **135**
 Nutriflex lipid special **136**
 Nutriflex omega 38/120 plus **136**
 Nutriflex omega 56/144 special **136**
 Nutriflex omega peri **136**
 Nutriflex peri **136**
 Nutriflex plus **137**
 Nutriflex special **137**
 Nutrineal PD4 with 1,1% aminoacids **143**
 Nutrineal PD4 with 1,1% aminoacids Clear-Flex **143**
 Nuvaring **268**
 Nuwiq (Simoctocog alfa) **116**
 Nyolol (Timolol) **677**
 Nypero (Ropirinoles) **573**
 Nystatin **227**
 Nystatin Actavis (Nystatin) **227**



Obeticholic acid **38**
 Obidoxim **692–693**
 Obinutuzumab **446**
 Obizur (Susoctocog alfa) **116**

Ocaliva (Obeticholic acid) **38**
 Octagam 10% (Human normal immunoglobulin for intravenous administration) **400**
 Octanate 1000 (Blood coagulation factor VIII) **110**
 Octanate 500 (Blood coagulation factor VIII) **110**
 Octanine F 1000 (Blood coagulation factor IX) **112**
 Octanine F 500 (Blood coagulation factor IX) **112**
 Octaplex (Human prothrombin complex) **114**
 Octecare **253**
 Octenidine dihydrochloride + Penoxethanol FGK **253**
 Octocog alfa **115**
 Octreotide acetate **308**
 Octreotide CSC (Octreotide) **308**
 Octreotide Floella (Octreotide) **308**
 Octreotide Lyomark (Octreotide) **308**
 Oculotect (Retinol) **686**
 Ocuvit Lutein forte (X_D) **687**
 Odefsey **392**
 Odomzo (Sonidegib) **460**
 Odorex deodorant (Aluminium chloride & Methenamine)
 Odorex foot (Aluminium chloride & Methenamine)
 Oestrogel (Estradiol) **278**
 Ofev (Nintedanib) **453**
 Ofloxacin **360, 671–672**
 Ofloxin 200 (Ofloxacin) **360**
 Oftagel **686**
 Oftalar (Pranoprofen) **673–674**
 Oftan–Timolol (Timolol) **677**
 Oftaquix (Levofloxacin) **671**
 Oftidor (Dorzolamide) **676**
 Oftidorix (Timolol & Dorzolamide) **677**
 Oftidorix PF (Timolol & Dorzolamide) **677**
 Ogestan (X_D) **77**
 Okteniderm **253**
 Olanzapin Actavis (Olanzapine) **582**
 Olanzapine **582**
 Olanzapine Accord (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Egis* (Olanzapine) **582**
 Olanzapine GSK (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Medana (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Nolib (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Polpharma (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Sanovel (Olanzapine) **582**
 Olanzapine Stada (Olanzapine) **582**
 Olaparib **459**
 Olaratumab **446**
 Oleovit D3 (Calecalciferol) **71**
 Oleum camphoratum **508**
 Oleum Sinapis **508**
 Oleum Terebinthinae rectificatum **508**
 Olfrex (Olanzapine) **582**
 Olicard (Isosorbide mononitrate) **163**
 Oliclinomel N4-550 E **137**
 Olimel N5E **139**
 Olimel N7 **139**
 Olimel N7E **139**
 Olimel N9 **139**
 Olimestra (Olmesartan medoxomil) **210**
 Olmedix (Olmesartan medoxomil) **210**
 Olmesartan & Hydrochlorothiazide **213–214**
 Olmesartan Auribundo (Olmesartan medoxomil) **210**
 Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide **216**
 Olmesartan medoxomil & Amlodipine **216**
 Olmesartan medoxomil **210**

Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesartan/Hydrochlorothiazide Auribundo 40 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesta (Olmesartan medoxomil) **210**
 Olmesta Plus 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesta Plus 20 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesta Plus 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmesta Plus 40 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmezide Plus 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olmezide Plus 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Olodaterol **639–640**
 Olopatadine **682**
 Olopatadine Zentiva (Olopatadine) **682**
 Olopeg **46**
 Olsart (Olmesartan medoxomil) **210**
 Olstadyr (Olanzapine) **582**
 Olumiant (Baricitinib) **482**
 Olynth 0,05% (Xylometazoline) **630–631**
 Olynth 0,1% (Xylometazoline) **630–631**
 Olynth Hydra 0,1% (Xylometazoline) **630–631**
 Olysio (Simeprevir) **384**
 Omacor **223**
 Omalizumab **650**
 Omega 3–6–9 **224**
 Omegaven **131**
 Omemyl (Omeprazole) **26–27**
 Omeprazid (Omeprazole) **26–27**
 Omeprazole **26**
 Omeprazol Accord (Omeprazole) **26–27**
 Omeprazol Genericon (Omeprazole) **26–27**
 Omeprazole Stada (Omeprazole) **26–27**
 Omeprazone (Omeprazole) **26–27**
 Omidria (Phenylephrine & Ketorolac) **680–681**
 Omnadren 250 (Testosterone depot) **277–278**
 Omnic Tocas (Tamsulosin) **300**
 Omnipaque 300 (Iohexole) **705**
 Omnipaque 350 (Iohexole) **705**
 Omniscan (Gadodiamide) **707**
 Oncaspar (Pegaspargase) **459**
 Oncotrone (Mitoxantrone) **438**
 Ondansetron **35**
 Ondansetron Accord (Ondansetron) **35**
 Ondansetron B. Braun (Ondansetron) **35**
 One step HCG urine pregnancy test **700**
 Onelar (Duloxetine) **603**
 Ongentys (Opicapone) **575**
 Onivyde (Irinotecan) **458**
 Opatanol (Olopatadine) **682**
 Opdivo (Nivolumab) **446**
 Ophtaprost TIM (Timolol & Latanoprost) **678**
 Ophthalmogel **685**
 Ophthalmol–Septonex **672**

Opicapone **575**
 Oprelvekin* **474**
 Opsumit (Macitentan) **174**
 Opti-free express **687**
 Optiray* 240 (Ioversol) **706**
 Optiray* 300 (Ioversol) **706**
 Optiray* 320 (Ioversol) **706**
 Optiray* 350 (Ioversol) **706**
 Optive **686**
 Oral poliomyelitis, oralis, trivalent vaccine **413–414**
 Oralair 100 IR & 300 IR (Oralair) **689**
 Oralair 300 IR (Oralair) **689**
 Oralair **689**
 Orbactiv (Dalbavancin) **361–362**
 Orenia (Abatacept) **481**
 Orgalutran (Ganirelix) **310**
 Orgametril (Lynestrenol) **281**
 Oritavancin **361**
 Orkambi 200 mg/125 mg (Lumacaftor & Ivacaftor) **667–668**
 Orlistat **52**
 Orlistat Polpharma (Orlistat) **52**
 Ormus (Esomeprazole) **25**
 Orofar **637**
 Oroprex (Escitalopram) **599**
 Orphacol (Cholic acid) **37**
 Orungal (Itraconazole) **369**
 Osanit pillules (ХПП) **716**
 Osbonelle (Ibandronic acid) **518**
 Oscillocoquinum (ХПП) **716**
 Osetamivir **388**
 Osimertinib **453**
 Osofamat* (Solifenacin succinate) **293**
 Ospamox (Amoxicillin) **326–327**
 Ospamox 250 mg/5 ml (Amoxicillin) **326–327**
 Ospamox 500 mg/5 ml (Amoxicillin) **326–327**
 Ospamox quicktab (Amoxicillin) **326–327**
 Ospemifene **292**
 Oспен 1000 (Phenoxymethylpenicillin) **330**
 Oспен 1500 (Phenoxymethylpenicillin) **330**
 Oспен 400 (Phenoxymethylpenicillin) **330**
 Oспен 500 (Phenoxymethylpenicillin) **330**
 Ospexin (Cefalexin) **334**
 Osseor (Strontium ranelate) **521**
 Ossica (Ibandronic acid) **518**
 Ossopan **522**
 Ostac (Clodronic acid) **517**
 Osteo D (Calcitriol) **71**
 Osteocynesine (ХПП) **716**
 Osteogenon **522**
 Otezla (Apremilast) **482**
 Otilonium bromide **30**
 Otipax **688**
 Otirelax (Phenazone & Lidocaine) **688**
 Otofex (Phenazone & Lidocaine) **688**
 Otrivin 0,05% (Xylometazoline) **630–631**
 Otrivin 0,1% (Xylometazoline) **630–631**
 Otrivin extra (Xylometazoline & Ipratropium) **632**
 Otrivin Menthol 0,1% (Xylometazoline) **630–631**
 Ovestin (Estril) **279**
 Ovitrelle (Choriogonadotropin alfa) **285**
 Ovitrelle (Choriogonadotropin alfa) **285**
 Oxacid 200 (Ofloxacin) **360**
 Oxacid 400 (Ofloxacin) **360**
 Oxacillin* **331**
 Oxalap (Oxaliplatin) **441–442**

Oxalicip (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin **441–442**
 Oxaliplatin Accord* (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Actavis (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Alvogen (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Apocare (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin AqVida (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin CSC (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Ebewe (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Haemato (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Kabi (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Mylan (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin PharmaSwiss (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Pliva (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Strides (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaliplatin Tchaikapharma (Oxaliplatin) **441–442**
 Oxaprozin **501**
 Oxcarbazepin Sandoz (Oxcarbazepine) **563**
 Oxcarbazepine **563**
 Oxidocanide **625**
 Oxis Turbuhaler (Formoterol) **639**
 Oxitriptan **604**
 Oxolinic acid* **357**
 Oxprenolol* **187**
 Oxy 5 Benzacne (Benzoyl peroxide) **257**
 Oxyal **686**
 Oxybuprocaine **682**
 Oxybutynin **293**
 Oxycodon & Naloxone **539**
 Oxycodon/Naloxone Teva 10 mg/5 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Oxycodon/Naloxone Teva 20 mg/10 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Oxycodone **539**
 Oxycodone Actavis (Oxycodone) **539**
 Oxycort (Hydrocortisone & Oxytetracycline) **247**
 Oxygen **698**
 Oxygen medicinal gaseous SOL 100% (Oxygen) **698**
 Oxygen medicinal liquid SOL 100% (Oxygen) **698**
 Oxygen Messer 100% (Oxygen) **698**
 Oxygen min 99,5 o6.% (Oxygen) **698**
 Oxygen YES 100% (Oxygen) **698**
 Oxygen YES 100% cryogenic (Oxygen) **698**
 Oxytan (Oxycodone) **539**
 Oxymetazoline **630**
 Oxytetracycline (вх. Hydrocortisone & Oxytetracycline) **247**
 Oxytocin **306**
 Ozolan (Anastrozole) **465–466**



Paclitaxel **435**
 Paclitaxel Accord (Paclitaxel) **435**
 Paclitaxel Ebewe (Paclitaxel) **435**
 Paclitaxel Kabi (Paclitaxel) **435**
 Pacreozymin 700
 Palandra 275
 Palbociclib **453**
 Palexia (Tapentadol) **542**
 Palexia retard (Tapentadol) **542**
 Paliperidone **586**
 Paliperidone Janssen (Paliperidone) **586**
 Palivizumab **401**
 Palonosetron **36**

Palonosetron Accord (Palonosetron) **36**
 Palonosetron Hospira (Palonosetron) **36**
 Palonosetron Sandoz (Palonosetron) **36**
 Pamaton (Potassium aspartate & Magnesium aspartate) **81**
 Pambenzacid (Aminomethylbenzoic acid) **107**
 Pamidronic acid **518–519**
 Pamitor (Pamidronic acid) **518–519**
 Panactiv (Ibuprofen) **498–500**
 Panadol (Paracetamol) **551–553**
 Panadol baby (Paracetamol) **551–553**
 Panadol Extra (Paracetamol & Coffeinum) **553**
 Panadol Extra Optizorb (Paracetamol & Coffeinum) **553**
 Panadol Junior (Paracetamol) **551–553**
 Panadol Optizorb (Paracetamol) **551–553**
 Panadol Soluble (Paracetamol) **551–553**
 Panangin (Potassium aspartate & Magnesium aspartate) **81**
 Pancef Cefixime (Cefixime) **338**
 Pancreas powder **53**
 Pancreatin **53**
 Pandemic influenza vaccine H5N1 MedImmune **410**
 Pandemrix **411**
 Panitumumab **447**
 Panobinostat **459**
 Panrazol (Pantoprazole) **27**
 Panrazol Control (Pantoprazole) **27**
 Panthenol spray 4,63% (Dexpanthenol) **235**
 Pantogel (Dexpanthenol) **235**
 Pantogel vital (Dexpanthenol) **235**
 Pantoprazol KRKA (Pantoprazole) **27**
 Pantoprazole **27**
 Pantoprazole Accord (Pantoprazole) **27**
 Pantoprazole Tchaikapharma (Pantoprazole) **27**
 Panzytrat 10 000 (Panzytrat) **53**
 Panzytrat 20 000 (Panzytrat) **53**
 Panzytrat **53**
 Papaverin Actavis (Papaverine) **31**
 Papaverine **31**
 Papaverine Sopharma (Papaverine)
 Para-aminosalicylic acid **372–373**
 Para-aminosalicylic acid Lucane (Para-aminosalicylic acid) **372–373**
 Paracetedol (Paracetamol) **551–553**
 ParaCeta (Paracetamol) **551–553**
 ParacetaMAX granules (Paracetamol) **551–553**
 ParacetaMAX Grip 500 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 ParacetaMAX Kids (Paracetamol) **551–553**
 ParacetaMAX tablets (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol **551–553**
 Paracetamol & Ascorbic acid & Dextromethorphan **553**
 Paracetamol & Codeine phosphate **539**
 Paracetamol & Coffeinum **553**
 Paracetamol & Pheniramine & Phenylephrine **553–554**
 Paracetamol & Phenylephrine & Ascorbic acid **554**
 Paracetamol & Phenylephrine & Guaifenesin **554**
 Paracetamol & Phenylephrine **554**
 Paracetamol & Phenylpropanolamine **634**
 Paracetamol & Propyphenazone & Caffeine **554**
 Paracetamol & Pseudoephedrine & Chlorpheniramine **554**
 Paracetamol Actavis (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Adipharma (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol B. Braun (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Ecopharm (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Extra (Paracetamol & Coffeinum) **553**
 Paracetamol Inbiotech (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Kabi (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Panpharma (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Pharma (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Plus Ratiopharm 1000 mg/12.2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Paracetamol Ratiopharm (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Rockspring (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Rompharm (Paracetamol) **551–553**
 Paracetamol Sopharma (Paracetamol) **551–553**
 Paracofdal **555**
 Paraffin **40**
 Paraffin perliquidum Kupro (Paraffin) **40**
 Paraffin, light liquid VT (Paraffin) **40**
 Parafizz (Paracetamol) **551–553**
 Paraformaldehyde **255**
 Paragrippe (ХПП) **716**
 Paralen grip **555**
 Paralen Grip Hot Drink 650 mg/10 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Parathormon* **319**
 Paratol (Paricalcitol) **321**
 Paratramol (Tramadol & Paracetamol) **543**
 Parecoxib **503**
 Paricalcitol **321**
 Paricalcitol Fresenius 2 mcg/ml (Paricalcitol) **321**
 Paricalcitol Fresenius 5 mcg/ml (Paricalcitol) **321**
 Pariet (Rabeprazole) **27**
 Parix CP (Paroxetine) **601**
 Parnaparin Sodium **96**
 Parnassan (Olanzapine) **582**
 Parodium **14**
 Parodontax **16**
 Paroxat (Paroxetine) **601**
 Paroxetine **601**
 Paroxetine Hexal (Paroxetine) **601**
 Paroxetine Sandoz (Paroxetine) **601**
 Paroxetine Teva (Paroxetine) **601**
 Parsabiv (Etelcalcetide) **321**
 Partusisten* (Fenoterol) **269**
 Pasireotide **308–309**
 Patentex oval N (Nonoxinol) **268**
 Pavtide Diskus 50 mcg/100 mcg (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Pavtide Diskus 50 mcg/200 mcg (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Pavtide Diskus 50 mcg/500 mcg (Salmeterol & Fluticasone) **644**
 Paxene (Perindopril) **203**
 Paxiprid (Amisulpride) **583**
 Pazopanib **454**
 Pectivit-C (ХД) **224**
 Pediacel (Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and haemophilus type B adsorbed vaccine) **418**
 Pedilin* (Malathion) **629**
 Peflavit C **185**
 PEG 4000-CNP **46**
 Pegaptanib sodium **684**
 Pegaspargase **459**
 Pegasys (Peginterferon alfa-2a) **472**
 Pegfilgrastim **469**
 Peginterferon alfa-2a **472**
 Peginterferon alfa-2b **473**
 Peginterferon beta-1a **474**
 Pegintron (Peginterferon alfa-2b) **473**
 Pegintron (Peginterferon alfa-2b) **473**

Pegvisomant **304–305**
 Pembrolizumab **447**
 Pemetrexed **426**
 Pemetrexed Accord (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Actavis (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Alvogen (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Fresenius Kabi (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Heaton (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Hospira (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Lilly (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Medac (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Sandoz (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Tchaikapharma (Pemetrexed) **426**
 Pemetrexed Teva (Pemetrexed) **426**
 Penciclovir **242**
 Penessa (Perindopril) **203**
 Penessa Q-Tab (Perindopril) **203**
 Penester (Finasteride) **301**
 Penfluridol* **581**
 Penicillamine **505**
 Penicillin G Actavis (Benzylpenicillin) **329**
 Pentaerithrityl tetranitrate **163**
 Pentagastrin **699**
 Pentasa (Mesalazine) **49**
 Pentaxim (Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and haemophilus type B adsorbed vaccine) **418**
 Pentazocine* **536**
 Pentetrazol* **667**
 Pentilin (Pentoxifylline) **181**
 Pentofyllin (Pentoxifylline) **181**
 PentoHexal (Pentoxifylline) **181**
 Pentoxifilline Adipharma (Pentoxifylline) **181**
 Pentoxifyllin Actavis (Pentoxifylline) **181**
 Pentoxifyllin Tchaikapharma (Pentoxifylline) **181**
 Pentoxifylline **181**
 Pentoxipharm (Pentoxifylline) **181**
 Pentoxiverin PharOS (Pentoxiverine) **659**
 Pentoxiverine **659**
 Percamil (Perindopril) **203**
 Percamil Plus 2,5 mg/0,625 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
 Percamil Plus 5 mg/1,25 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
 Perfalgan (Paracetamol) **551–553**
 Perhydrol (вж. Hydrogen peroxide) **255**
 Perindopril & Indapamide & Amlodipine **208**
 Perindopril & Indapamide **205**
 Perindopril **203**
 Perineva (Perindopril) **203**
 PerioChip (Chlorhexidine digluconate) **13**
 PerioChip (Chlorhexidine digluconate) **635**
 Periolimel N4E **139**
 Peritodial duo glucose 1,36% **142**
 Peritodial duo glucose 2,27% **142**
 Peritodial duo glucose 3,86% **142**
 Peritol (Cyproheptadine) **664**
 Perjeta (Pertuzumab) **447**
 Perlinganit Loesung (Glycerol trinitrate) **161–162**
 Permen (XII) **298**
 Permethrin **628**
 Permixon (Extractum fructi Serenoae) **301**
 Persen **595**
 Persen forte **595**
 Pertuzumab **447**
 Pethidine **541**
 Petinimid (Ethosuximide) **561**
 Pevaryl (Econazole) **228**
 Pevisone* **229**
 Peximyr (Pramipexole) **573**
 Pharmatex (Benzalkonium chloride) **268**
 Pharmecol (Latanoprost) **678**
 Pheburane (Sodium phenylbutyrate) **88**
 Phenasone & Lidocaine **688**
 Phenindione* **92**
 Phenobarbital **560, 591**
 Phenobarbital Sopharma (Phenobarbital) **560**
 Phenol **251**
 Phenolsulfonphthalein **699**
 Phenoxymethylpenicillin **330**
 Phenylephrin Vision (Phenylephrine) **680**
 Phenylephrine & Dimetindene **631**
 Phenylephrine & Ketorolac **680–681**
 Phenylephrine **680–681**
 Phenytoin **561**
 Phezam **609**
 Phlebodia (Diosmin) **185**
 Phoxilium 1.2 mmol/l phosphate **151**
 Physioneal 35 clear-flex clear-flex glucose 13.6 mg/ml **143**
 Physioneal 35 clear-flex clear-flex glucose 22.7 mg/ml **143**
 Physioneal 35 clear-flex clear-flex glucose 38.6 mg/ml **143**
 Physioneal 40 glucose 13.6 mg/ml **144**
 Physioneal 40 glucose 22.7 mg/ml **144**
 Physioneal 40 glucose 38.6 mg/ml **144**
 Physiotens (Moxonidine) **171**
 Phytin **478**
 Phytodolor **556**
 Phytodont **16**
 Phytolek immunocomplex (XII) **479**
 Phytomenadione **108**
 Phytomenadione (Phytomenadione) **108**
 Piascledine **16, 521**
 Picato (Ingenol mebumate) **243**
 Picoprep **41**
 Picosalax (Sodium picosulphate) **41**
 Pikovit **77**
 Pilocarpine & Timolol **676**
 Pilocarpine **676**
 Pilocarpinum hydrochloricum (Pilocarpine) **676**
 Pimecrolimus **261**
 Pimozide* **581**
 Pindolol* **187**
 Pinosol* **634**
 Pioglitazone (Pioglitazone) **65**
 Pioglitazone Teva (Pioglitazone) **65**
 Pioglitazone **65**
 Pioglitazone Accord (Pioglitazone) **65**
 Pioglitazone Actavis (Pioglitazone) **65**
 Pioglitazone KRKA* (Pioglitazone) **65**
 Pioglitazone Sanovel (Pioglitazone) **65**
 Pipecuronium bromide **511**
 Pipemidic acid* **357**
 Piperacillin & Tazobactam **332–333**
 Piperacillin **328**
 Piperacillin Actavis (Piperacillin) **328**
 Piperacillin/Tazobactam Actavis 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
 Piperacillin/Tazobactam Actavis 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
 Piperacillin/Tazobactam AvantX 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**

Piperacillin/Tazobactam AvantX 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam DC 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam DC 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Mylan 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Mylan 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Panpharma 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperacillin/Tazobactam Panpharma 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Piperazine **627**
Pipetazon 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Pipetazon 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
Pipredo (Cilazapril) **201**
Piracebral (Piracetam) **609**
Piracetam **609**
Piracetam AL (Piracetam) **609**
Piracetam Chemax Pharma (Piracetam) **609**
Pirenzepine* **29**
Piribedil **573**
Piroxicam Alkaloid (Piroxicam) **497**
Piroxicam **497**
Piroxicam Sopharma (Piroxicam) **497**
Pisizif SR (Indapamide) **176**
Pitolisant **621**
Pixantrone dimaleate **438–438**
Pixuvri (Pixantrone dimaleate) **438–438**
Pizona (Pioglitazone) **65**
PK–Merz (Amantadine) **571**
Planitec (Teicoplanin) **362**
PlaquEx (Clopidogrel) **99**
Plasbumin 20% (Albumin) **127**
Plasma volum redibag **140**
Plasma-lyte **140**
Plasma-lyte 148 (pH 7.4) **140**
Platel (Clopidogrel) **99**
Plavix (Clopidogrel) **99**
Plegridy (Peginterferon bera–1a) **474**
Plenadren (Hydrocortisone) **313**
Plendil (Felodipine) **196**
Pneumo 23 (Pneumococcal polysaccharide vaccine) **405**
Pneumococcal polysaccharide vaccine **405**
Pneumolid (Linezolid) **366**
Podophyllotoxin **243**
Polcoderm TC (Tetracycline & Triamcinolone) **248**
Policresulen **264**
Polidocanol **184**
Polinail (Ciclopirox) **230**
Polio Sabin (Oral poliomyelitis, oralis, trivalent vaccine) **413–414**
Poliomyelitis, trivalent, vaccine **414**
Poliorix Poliomyelitis, trivalent, vaccine) **414**
Polmatine (Memantine) **613**
Polpram 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Polpram 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Poltechnet **709**
Polygynax **262**

Polyminerol **19**
Ponteia 2 mg/0,625 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
Portrazza (Necitumumab) **445**
Portribet (Calcipotriol & Betamethasone) **238–239**
Potactasol (Topotecan) **460**
Potassium aspartate & Magnesium aspartate **81**
Potassium chloride **82**
Potassium iodide **693**
Potassium iodide G.L. Pharma (Potassium iodide) **693**
Potassium iodide or Iodine **318**
Potassium Iodide Unimed Pharma **685**
Potassium permanganate **255**
Potenga Sex Power Increase (X_{II}) **298**
Potenza (Sildenafil) **295–296**
Povidone–Iodine **252**
PPD Tuberculin mammalian (Tuberculin) **699**
Prabegin (Pregabalin) **567**
Pradaxa (Dabigatran etexilate) **105**
Pralidoxime* (Obidoxim) **692–693**
Praluent (Alirocumab) **222**
Pramidin* (Metoclopramide) **34**
Pramipexole **573**
Pramipexole Genericon (Pramipexole) **573**
Pramipexole Sandoz (Pramipexole) **573**
Pramipexole Synthron (Pramipexole) **573**
Pramirexin (Pramipexole) **573**
Pranoprofen **673–674**
Prasugrel **102**
Pravastatin **220**
Pravastatin Tchaikapharma (Pravastatin) **220**
Pravastatin Unipharm (Pravastatin) **220**
Praxbind (Idarucizumab)
Praziquantel **625**
Prazolid (Pantoprazole) **27**
Prazolpan (Pantoprazole) **27**
Prazosin **172**
Prazosin Sopharma (Prazosin) **172**
Precedex* (Dexmedetomidine) **594**
Prectazidine MR (Trimetazidine) **167**
Prednisolon Cortico (Prednisolone) **314**
Prednisolon F (Dexamethasone) **313**
Prednisolone **314**
Prednisone **315**
Predozone* (Trimetazidine) **167**
Preductal MR (Trimetazidine) **167**
Prefemin (Agni Casti fructus) **271**
Pregabalin **567**
Pregabalin Accord (Pregabalin) **567**
Pregabalin Alvogen (Pregabalin) **567**
Pregabalin Aurobindo (Pregabalin) **567**
Pregabalin Pfizer (Pregabalin) **567**
Pregabalin Sandoz (Pregabalin) **567**
Pregabalin Teva (Pregabalin) **567**
Pregabalin Zentiva (Pregabalin) **567**
Pregabin (Pregabalin) **567**
Pregagamma (Pregabalin) **567**
Pregnyl (Chorionic gonadotrophin) **284**
Prenatal (X_{II}) **77**
Prenoxidiazine **659**
Prepandrix **410**
Prepidil (Dinoprostone) **266**
Presid (Felodipine) **196**
Presinex (Desmopressin acetate) **305**
Prestarium (Perindopril) **203**

- Prestarium-Co 10 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestarium-Co 10 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestarium-Co 5 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestarium-Co 5 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestilol 10 mg/10 mg (Bisoprolol & Perindopril) **208**
Prestilol 10 mg/5 mg (Bisoprolol & Perindopril) **208**
Prestilol 5 mg/10 mg (Bisoprolol & Perindopril) **208**
Prestilol 5 mg/5 mg (Bisoprolol & Perindopril) **208**
Prestocek Combi (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestocek Combi 4 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestocek Combi 4 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Prestocek Combi 8 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Presucomb 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Presucomb 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Presucomb 2.5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Presucomb 5 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Presucomb 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Pretimectal (Trimetazidine) **167**
Prevenar (Pneumococcal polysaccharide vaccine) **405**
Prevenar 13 (Pneumococcal polysaccharide vaccine) **405**
Prialt* (Ziconotide) **555–556**
Priamlo 4 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Priamlo 8 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Priamlo 8 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
Priligy (Dapoxetine) **298**
Prilocaine **534**
Primacaine Adrenaline 1/100 000 (Articaine & Epinephrine) **531**
Primacaine Adrenaline 1/200 000 (Articaine & Epinephrine) **531**
Primidone* **559**
Primovist (Gadoxetic acid) **708**
Prindex (Perindopril) **203**
Prindex Plus 2 mg/0,625 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
Prindex Plus 4 mg/1,25 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
Prinopril (Perindopril) **203**
Priorix–Tetra (Measles, mumps, rubella and varicella vaccine) **413**
Prismasol Potassium 4 mmol/l **152**
Pro anthox peel **262**
Proalgin (Metamizole sodium) **546**
Probenecid* **516**
Probeven (Glucosamine) **503**
Probien (ХД) **91**
Probien B-complex (ХД) **91**
Probiotic (ХД) **91**
Probiotic complex (ХД) **91**
Procainamide* **154**
Procaine* **531**
Procto-Glyvenol **183**
Proculin* (Naphazoline) **681**
Procysbi (Cysteamine) **85**
Proenzi rapid+ **524**
Profasi 2000 (Chorionic gonadotrophin) **284**
Profasi 5000 (Chorionic gonadotrophin) **284**
Profenid (Ketoprofen) **500**
Profenid L.P (Ketoprofen) **500**
Profol (Propofol) **529–530**
Progesterone **280**
Progestogel (Progesterone) **280**
Prolia (Denosumab) **521**
Promerol (Metoprolol) **191**
Promethazine **663**
Pronoran (Piribedil) **573**
Prontosan **234**
Propafenon Alkaloid (Propafenone) **156**
Propafenone **156**
Propanidide* **525**
Propofol **529–530**
Propofol Fresenius 2% (Propofol) **529–530**
Propofol Hospira (Propofol) **529–530**
Propofol Lipuro 1% (Propofol) **529–530**
Propofol Sandoz (Propofol) **529–530**
Propranolol **187**
Propranolol Accord (Propranolol) **187**
Propranolol Actavis (Propranolol) **187**
Propranolol Sopharma (Propranolol) **187**
Propycil (Propylthiouracil) **317**
Propylthiouracil **317**
Proscar (Finasteride) **301**
Prospan **653**
Prospan liquid **654**
Prosta Urogenin Uno (Extractum fructi Serenoae) **301**
Prostamax (ХД) **302**
Prostamax fortex (ХД) **302**
Prostamol Uno (Extractum fructi Serenoae) **301**
Prostapant (Extractum fructi Serenoae) **301**
Prostaren **302**
Prostavašin (Alprostadil) **164**
Prostenal perfect **302**
Prostin E2 (Dinoprostone) **266**
Prostin/15M (Carboprost Tromethamine) **266**
Prosulf (Protamine) **693**
Protamin sulfat (Protamine) **693**
Protamine **693**
Prothromplex Total NF 600 IU (Human prothrombin complex) **114**
Protionamid* **375**
Protirelin* (синтетичен тиреолиберин) **307**
Protireline **699**
Provastar (Travaprost) **678**
Proxymetacaine **683**
Psilo–Balsam (Diphenhydramine) **237**
Pulcet (Pantoprazole) **27**
Pulmicort (Budesonide) **645–646**
Pulmicort turbuhaler (Budesonide) **645–646**
Pulmicort turbuhaler* (Budesonide) **645–646**
Pulmohyperta (Bosentan) **174**
Pulmozyme (Dornase alfa) **657**
Puregon (Follitropin beta) **286**
Purex (MI) **479**
Purified soyabean oil **131**
Purified structured triglyceride **131**
Pylera (Bismuth subcitrate & Tetracycline & Metronidazole) **28**
Pymadin (Fampridine) **620**
Pyravex* **19**
Pyramem (Piracetam) **609**
Pyraminol (Piracetam) **609**
Pyrantel* **627**
Pyrazinamid (Pyrazinamide) **376–377**

Pyrazinamide **376–377**
Pyridostigmine **614**
Pyridoxine **69**
Pyrvinium* **627**

Q

Qlaira **276**
Qtern (Saxagliptin & Dapagliflozin) **64**
Qualis (Quetiapine) **583**
Quamatel (Famotidine) **23**
Quator (Tadalafil) **296**
Quedute (Dutasteride) **301**
Quetiagen (Quetiapine) **583**
Quetiapine **583**
Quetiapine Accord (Quetiapine) **583**
Quetiapine Lambda (Quetiapine) **583**
Quetiapine Pharmathen (Quetiapine) **583**
Quetiapine Teva XR (Quetiapine) **583**
QuickSure 700
Quietude (ХПП) **716**
Quinagolide **271**
Quinapril & Hydrochlorothiazide **206**
Quinapril **204**
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 10 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 20 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 20 mg/25 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quinax* (Azapentacene) **685**
Quinidine **154, 624**
Quinsair (Levofloxacin) **358–359**
Quinupristin & Dalfopristin **353**
Quizicor Plus 10 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quizicor Plus 20 mg/12,5 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quizicor Plus 20 mg/25 mg (Quinapril & Hydrochlorothiazide) **206**
Quodixor (Ibandronic acid) **518**

R

Rabakir (Pregabalin) **567**
Rabelin* (Rabeprazole) **27**
Rabeprazol Liconsa (Rabeprazole) **27**
Rabeprazole **27**
Rabezol (Rabeprazole) **27**
Rabies vaccine, inactivated whole virus **414**
Rabipur (Rabies vaccine, inactivated whole virus) **414**
Racecadotril **50**
Raid Max 629
Ralago (Rasagiline) **574**
Raloxa (Raloxifene) **292**
Raloxifene **292**
Raltegravir **396**
Ramelteon* **594**
Ramigamma (Ramipril) **203**
RamiHexal (Ramipril) **203**
RamiHexal comp 2,5 mg/12,5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
RamiHexal comp 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**

Ramimed (Ramipril) **203**
Ramimed HCT 2.5 mg/12.5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
Ramimed HCT 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
Ramipril & Hydrochlorothiazide **206**
Ramipril **203**
Ramipril Teva (Ramipril) **203**
Ramipril/Amlodipin Zentiva 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Ramipril/Amlodipin Zentiva 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Ramipril/Amlodipin Zentiva 2.5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Ramipril/Amlodipin Zentiva 5 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
Ramucirumab **447**
Ranexa (Ranolazine) **166**
Ranitidin Accord (Ranitidine) **24**
Ranitidin Uniphar (Ranitidine) **24**
Ranitidine **24**
Ranitidine Sopharma (Ranitidine) **24**
Ranitidine Tchaikapharma (Ranitidine) **24**
Ranolazine **166**
Rapamune (Sirolimus) **486**
Rapidblock (Landiolol) **190**
Rapidysin (Retepase) **104**
Rapidreg direct 700
Raponer (Ropirinole) **573**
Raptiva (Efalizumab) **484**
Rasagiline **574**
Rasagiline Accord (Rasagiline) **574**
Rasagiline Ratiopharm (Rasagiline) **574**
Rasagiline Sandoz (Rasagiline) **574**
Rasburicase **697**
Rasetron (Granisetron) **35**
Rasilamlo (Aliskiren & Amlodipine) **217**
Rasilez (Aliskiren) **217**
Rasoltan (Losartan) **210**
Rasoltan Plus 50 mg/12,5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
Ravena (Nitrendipine) **198**
Ravicti (Glycerol phenylbutyrate) **88**
Rawel SR (Indapamide) **176**
Raxone (Idebenone) **609**
Reactin (Cetirizine) **663**
Realdiron* (Interferon alfa-2b) **470**
Rebif 44 (Interferon beta-1a) **471**
Reboxetine **604**
Recombinat (Octocog alfa) **115**
Recoxa (Meloxicam) **497**
Redormin **595**
ReFacto AF (Moroctocog alfa) **115**
Refluxaid (ХД) **29**
Refluxend (Esomeprazole) **25**
Regaine (Minoxidil) **261**
Regaine Foan for Women (Minoxidil) **261**
Regiocit **152**
Regligen (Repaglinide) **67–68**
Regorafenib **454**
Regulon 275
Rekovelle (Follitropin delta) **287**
Relenza Rotadisk (Zanamivir) **389**
Relieva (Frovatriptan) **557**
Relpax (Eletriptan) **557**

Relvar Ellipta (Vilanterol & Fluticasone furoate) **644**
 Remantadin (Rimantadine) **381**
 Remens (ХПП) **716**
 Remesolin (Esomeprazole) **25**
 Remestyp (Terlipressin) **306**
 Remicade (Infliximab) **488**
 Remifenin (Cimicifugae rhizoma) **272**
 Remifentanil **527–528**
 Remifentanil Hospira (Remifentanil) **527–528**
 Remifentanil Kabi (Remifentanil) **527–528**
 Remifentanil Tchaikapharma (Remifentanil) **527–528**
 Remitra (Mirtazapine) **604**
 Remotiv (Herba Hyperici) **603**
 Remsima (Infliximab) **488**
 Renapril (Enalapril) **201**
 Renitec (Enalapril) **201**
 Renovax (ХД) **524**
 Renovia (Lercanidipine) **197**
 Renovia Ace 20 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Renovia Ace 20 mg/20 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Renovia Ace 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Renu multiplus **687**
 ReoPro (Abciximab) **97**
 Repaglinide **67–68**
 Reparil – gel N **507**
 Reparil **186**
 Reparil Ice–Spray **507**
 Repatha (Evolocumab) **222**
 Repido (Candesartan) **209**
 Repido Plus 16 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Repido Plus 32 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Repido Plus 8 mg/12.5 mg (Candesartan & Hydrochlorothiazide) **212**
 Repitend (Levetiracetam) **566**
 Repso (Leflunomide) **485**
 Requip–Modutab (Ropirinoles) **573**
 Reseligo 10.8 mg (Goserelin) **462**
 Reseligo 3.6 mg (Goserelin) **462**
 Reserpine & Clopamide & Dihydroergocristine **174**
 Reserpine* **169**
 Reslizumab **651**
 Resochin (Chloroquine) **623**
 Resperon (Risperidone) **586**
 Respivax **479**
 Respivax Adult (Respivax) **479**
 Respivax Children (Respivax) **479**
 Respreeza (Human α_1 -Proteinase inhibitor) **108**
 Restigulin (Aripiprazole) **585–586**
 Resvirol (ХД) **479**
 Retabolil (Nandrolone decanoate) **85**
 Reteplase **104**
 Retigabine **567**
 Retin A* (Tretinoin) **256**
 Retinimid (Ethosuximide) **561**
 Retinol **686**
 Retinol palmitate **72**
 Retrovir (Zidovudine) **387**
 Revalid **75**
 Revatio (Sildenafil) **174**
 Revella 275
 Revimid* **492**
 Reviparin Sodium **96**
 Revistim (Levocetirizine) **664**
 Rexetin (Paroxetine) **601**
 Reyataz (Atazanavir) **382**
 Reziol (Oxaliplatin) **441–442**
 Rezolsta (Darunavir & Cobicistat) **390**
 Rhesonativ (Anti-D [Rh0] human immunoglobulin) **399**
 Rheumophyt (ХД) **524**
 Rhinallergy (ХПП) **716**
 Rhinital (ХПП) **716**
 Rhinolex **631**
 Riamet (Arthemether & Lumefantrine) **624**
 Ribavirin **381**
 Ribavirin Mylan (Ribavirin) **380**
 Riboflavine **69**
 Ricini Oleum Kupro (Castor oil) **42**
 Ricini Oleum VT (Castor oil) **42**
 Ridaxin (Rivastigmine) **612**
 Ridaxin (Rivastigmine) **612**
 Rifabutin* **373**
 Rifampicin **373**
 Rifampicin **377**
 Rifampin (Rifampicin) **373**
 Rifapentine* **374**
 Rifaximin **47**
 Rigevidon 275
 Rileptid (Risperidone) **586**
 Rilmenidine **171**
 Rilmenix (Rilmenidine) **171**
 Riluzole **621**
 Rimantadine **381**
 Rimicid (Isoniazid) **374**
 Rimidal (Anastrozole) **465–466**
 Ringer **140**
 Ringer Baxter (Ringer) **140**
 Ringer Biopharm (Ringer) **140**
 Ringer Braun (Ringer) **140**
 Ringer Lactate Baxter (Hartmann) **140**
 Riociguat **174**
 Riodin (Pioglitazone) **65**
 Risedrogen (Risedronic acid) **519**
 Risedronic acid **519**
 Risendros (Risedronic acid) **519**
 Risperidon Generics (Risperidone) **586**
 Risperidone **586**
 Rispolept (Risperidone) **586**
 Rispolept Consta (Risperidone) **586**
 Rispolux (Risperidone) **586**
 Risset (Risperidone) **586**
 Ristempa (Pegfilgrastim) **469**
 Ristidic (Rivastigmine) **612**
 Ritonavir **384**
 Rituximab **448**
 Rivanol Chemax Pharma (Ethacridine) **250–251**
 Rivanol Galen Pharma (Ethacridine) **250–251**
 Rivanol VT (Ethacridine) **250–251**
 Rivaroxaban **106**
 Rivastigmin 3M Health Care Ltd (Rivastigmine) **612**
 Rivastigmin Cipla (Rivastigmine) **612**
 Rivastigmine **612**
 Rivastigmine Actavis (Rivastigmine) **612**
 Rivastigmine Hexal (Rivastigmine) **612**
 Rivastigmine Sandoz (Rivastigmine) **612**
 Rivotril (Clonazepam) **562**
 Rixubis (Nonacog gamma) **115**
 Rizatriptan **557**

Rizatriptan Actavis (Rizatriptan) **557**
 Rizida (Risedronic acid) **519**
 Rizodeg (Insulin degludec & Insulin aspart) **58**
 Roaccutane (Isotretinoin) **258**
 RoActemra* (Tocilizumab) **490**
 Rocaltrol (Calcitriol) **71**
 Rocuronium bromide **511**
 Rodispes (Desloratadine) **665**
 Rodogyl (Spiramycin & Metronidazole) **361**
 Roferon-A (Interferon alfa-2a) **469**
 Roletra (Loratadine) **666**
 Rolpryna SR (Ropirinole) **573**
 Rolufta (Umeclidinium) **647**
 Romazic (Rosuvastatin) **220**
 Romla **534**
 Rondomycine* (Methacycline) **324**
 Ronydal (Risperidone) **586**
 Ropirinole Accord (Ropirinole) **573**
 Ropinstad (Ropirinole) **573**
 Ropirinole **573**
 Ropirinole Tchaikapharma (Ropirinole) **573**
 Ropison (Ropirinole) **573**
 Ropivacaine **535**
 Ropivacaine Chiesi (Ropivacaine) **535**
 Ropivacaine HCl B. Braun (Ropivacaine) **535**
 Ropivacaine Kabi (Ropivacaine) **535**
 Rosalgin (Benzydamine) **271**
 Rosalgin Easy (Benzydamine) **271**
 Rosistat (Rosuvastatin) **220**
 Rosucard (Rosuvastatin) **220**
 Rosudapin 10 mg/5 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosudapin 15 mg/10 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosudapin 15 mg/10 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosudapin 15 mg/5 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosudapin 20 mg/10 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosudapin 20 mg/5 mg (Rosuvastatin & Amlodipine) **225–226**
 Rosulip (Rosuvastatin) **220**
 Rosulip plus 10 mg/10 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Rosulip plus 20 mg/10 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Rosulip plus 40 mg/10 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Rosuvastatin & Amlodipine **225–226**
 Rosuvastatin & Ezetimibe **224–225**
 Rosuvastatin **220**
 Rosuvastatin Accord (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin Actavis (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin KRKA (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin Momaja (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin Ratiopharm* (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin SPM (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvastatin Teva (Rosuvastatin) **220**
 Rosuvistat (Rosuvastatin) **220**
 Roswera (Rosuvastatin) **220**
 Rosytona (Sildenafil) **295–296**
 Rotarix **415**
 Roticox (Etoricoxib) **502**
 Rovamet (Spiramycin & Metronidazole) **361**

Rovamycine 0,75 MIU (Spiramycin) **350**
 Rovamycine 1,5 MIU (Spiramycin) **350**
 Rovasta (Rosuvastatin) **220**
 Rowachol **39**
 Rowatinex **292**
 Roxistad (Roxithromycin) **350**
 Roxithromycin **350**
 Rubella vaccine, live attenuated **415**
 Rudistrol (XIIII) **716**
 Rudivax (Rubella vaccine, live attenuated) **415**
 Rulid (Roxithromycin) **350**
 Rupafin (Rupatadine) **666–667**
 Rupatadine **666–667**
 Ruvoxin (Acetylsalicylic acid) **544**
 Ruxolitinib **454**
 Rytmocard (Propafenone) **156**
 Rytmonorm (Propafenone) **156**

S

Sab simplex (Simethicone or Dimethicone) **32**
 Sabervel (Irbesartan) **209–210**
 Sabril* (Vigabatrin*) **563**
 Sacubitril & Valsartan **217**
 Safinamide **574**
 Sagilia (Rasagiline) **574**
 Salazopyrin EN* (Sulfasalazine) **49**
 Salbutamol **640**
 Salbutamol Inhaler (Salbutamol) **640**
 Salbutamol Sandoz (Salbutamol) **640**
 Salbutamol Sopharma (Salbutamol) **640**
 Salbutamol WZF (Salbutamol) **640**
 Salicylic acid & Benzoic acid **231**
 Salicylic acid & Naphthol **231**
 Salicylic acid **232**
 Salmeterol & Fluticasone **644**
 Salmeterol **640**
 Salofalk (Mesalazine) **49**
 Saluretin (Chlorthalidone) **176**
 Salvigol (MI) **638**
 Salvigol pediatric (MI) **638**
 Sancuso (Granisetron) **35**
 Sandimmun Neoral (Cyclosporine) **490**
 Sandostatin (Octreotide) **308**
 Sandostatin LAR (Octreotide) **308**
 Sanoral **16**
 Sanostol **78**
 Saquinavir **384**
 Sargenor (Arginine aspartate) **85**
 Saridon (Paracetamol & Propyphenazone & Caffeine) **554**
 Sariphezol (Paracetamol & Propyphenazone & Caffeine) **554**
 Sarteg (Valsartan) **211**
 Sarteg HCT 160 mg/12.5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Sarteg HCT 160 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Sarteg HCT 80 mg/12.5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Sartoval (Valsartan) **211**
 Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Sastravi 125 mg/31,25 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**

Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Sastravi 50 mg/12.5 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Sastravi 75 mg/18.75 mg/200 mg (Levodopa & Carbidopa & Entacapone) **571**
 Saxagliptin & Dapagliflozin **64**
 Saxenda (Liraglutide) **51–52**
 Scandonest (Mepivacaine) **534**
 Scandonest 2% Special (Mepivacaine) **534**
 Scanlux 300 (Iopamidol) **705**
 Scanlux 370 (Iopamidol) **705**
 Scenesse (Afamelanotide) **234**
 Scintimun (Besilesomab) **710**
 Sclefic (Riluzole) **621**
 Sebelipase alfa **88**
 Secretin 700
 Secukinumab **490**
 Sedacur forte **595**
 Sedalgin neo **555**
 Sedalgin Plus **555**
 Sedatif PC (ХПН) **716**
 Sedativitax (ХД) **595**
 Sedativitax pediatric (ХД) **595**
 Seebri breezhaler (Glycopyrronium bromide) **646**
 Sefpote (Cefpodoxime) **340**
 Selegiline **574**
 Selegos (Selegiline) **574**
 Selen (ХД) **84**
 Selenogin (ХД) **613**
 Selexipag **102**
 Selexol (Cilostazol) **99**
 Selincro (Nalmefene) **617**
 Semen Sinapis nigrae **508**
 Senna glycosides **43**
 Senshio (Ospemifene) **292**
 Sensigel* **12**
 Sensilux Unimed Pharma (Tetryzoline) **681**
 Senziola (Xylometazoline) **630–631**
 Septadin (Chlorhexidine digluconate) **13**
 Septadin (Chlorhexidine digluconate) **635**
 Septanasal for adults (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Septanasal for children (Xylometazoline & Dexpanthenol) **631–632**
 Septanest with Adrenaline 1/100 000 (Articaine & Epinephrine) **531**
 Septanest with Adrenaline 1/200 000 (Articaine & Epinephrine) **531**
 Septihand **253**
 Septisal **253**
 Septoderm hände **255**
 Septofort (Chlorhexidine digluconate) **13, 635**
 Septofort Strong (Chlorhexidine digluconate) **13**
 Septol **637**
 Septotele **637**
 Septotele Apple (Septotele) **637**
 Septotele Cherry (Septotele) **637**
 Septotele D (Septotele) **637**
 Septotele Lemon (Septotele) **637**
 Septotele plus (Septotele) **637**
 Septotele plus strawberry* (Septotele) **637**

Septotele plus with honey and lime flavour Lemon (Septotele) **637**
 Septotele total (Septotele) **637**
 Serdolect (Sertindole) **579**
 Seretide Diskus (Salmeterol & Fluticasone)
 Serevent Diskus (Salmeterol) **640**
 Serevent Inhaler (Salmeterol) **640**
 Sermion (Nicergoline) **182**
 Sermorelin 699
 Sermorelin* (синтетичен аналог на соматолиберина) 307
 Seropram (Citalopram) **598**
 Seroquel (Quetiapine) **583**
 Seroquel (Quetiapine) **583**
 Seroxat (Paroxetine) **601**
 Sertaconazole nitrate **229**
 Sertindole **579**
 Sertraline **601**
 Sertraline Accord (Sertraline) **601**
 Sertran (Sertraline) **601**
 Serum Physiologicum (Sodium chloride) **145–146**
 Setalof (Sertraline) **601**
 Setinin (Quetiapine) **583**
 Setronon (Ondansetron) **35**
 Sevelamer **695**
 Sevelamer carbonate Krión Pharmaceutica (Sevelamer) **695**
 Sevelamer carbonate Synthon (Sevelamer) **695**
 Sevelamer carbonate Zentiva (Sevelamer)) **695**
 Sevelamer Teva (Sevelamer) **695**
 Sevikan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216**
 Sevikan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216**
 Sevikan HCT 40 mg/10 mg/25 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216**
 Sevikan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216**
 Sevikan HCT 40 mg/5 mg/25 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216**
 Sevoflurane **526**
 Sevoflurane Baxter (Sevoflurane) **526**
 Sevoflurane Piramal (Sevoflurane) **526**
 Sevorane (Sevoflurane) **526**
 Sialanar (Glycopyrronium) **30**
 Sibelium Flunarizine **620**
 Sibilla* 275
 Sidretella 275
 Signifor (Pasireotide) **308–309**
 Silaxa (Sildenafil) **295–296**
 SildeHexal SF (Sildenafil) **295–296**
 Silden (Sildenafil) **295–296**
 Sildenafil **174**
 Sildenafil **295–296**
 Sildenafil Ajanta Pharma (Sildenafil) **295–296**
 Sildenafil Medana (Sildenafil) **295–296**
 Sildenafil Mylan (Sildenafil) **295–296**
 Sildenafil Sandoz (Sildenafil) **295–296**
 Sildenafil Stada (Sildenafil) **295–296**
 Silegria (Sildenafil) **295–296**
 Silgard **416**
 Silgestrel 275
 Silodosin **300**
 Siltuximab **490**
 Silver nitrate **254**
 Silver Sulfadiazine **241**
 Silver Sulfathiazole **241**

Silymarin **40**
 Simbrinza (Brinzolamide & Brimonidine) **676**
 Simdax (Levosimendan) **161**
 Simeprevir **384**
 Simethicone or Dimethicone **32**
 Simoctocog alfa **116**
 Simvacor (Simvastatin) **221**
 SimvaHexal (Simvastatin) **221**
 Simvastatin **221**
 Simvastatin Accord (Simvastatin) **221**
 Simvastatin AL (Simvastatin) **221**
 Simvastatin Genericon (Simvastatin) **221**
 Simvastatin Medica (Simvastatin) **221**
 Simvastatin Ozone (Simvastatin) **221**
 Simvastatin Teva Pharma (Simvastatin) **221**
 Sinapis nigrae semen (Semen Sinapis nigrae) **508**
 Sinapis nigrae semen (Semen Sinapis nigrae) **508**
 Sindaxel (Paclitaxel) **435**
 Sinecod (Butamirate) **658**
 Sinemet 25 mg/250 mg (Co-careldopa) **570**
 Sinemet CR 50 mg /200 mg (Co-careldopa) **570**
 Sinepar 50 mg/200 mg (Co-careldopa) **570**
 Singulair (Montelukast sodium) **649**
 Sinplatin (Cisplatin) **441**
 Sintredius (Prednisolone) **314**
 Sintrom (Acenocoumarol) **92**
 Sinupret **654**
 Sinupret forte **654**
 Sinutab (Paracetamol & Phenylpropanolamine) **634**
 Siofor (Metformin) **60**
 Siracol (Guaiacolsulfonate) **652**
 Siranalen (Pregabalin) **567**
 Sirius-D (XД) **479**
 Sirolimus **486**
 Sirturo (Bedaquiline fumarate) **375–376**
 Sitagliptin & Metformin **64**
 Sitagliptin **66**
 Sivextro (Tedizolid phosphate) **367**
 Skinoren (Azelaic acid) **258**
 Skopryl (Lisinopril) **202**
 Skopryl Plus 20 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Skudex 75 mg/25 mg (Tramadol & Dexketoprofen) **543**
 Slovadol (Tramadol) **542–543**
 Smartfluorid emulsion (Sodium fluoride) **12**
 Smartfluorid* lacquer (Sodium fluoride) **12**
 Smecta (Diosmectite) **47–48**
 Smofkabiven central emulsion **139**
 Smofkabiven peripheral emulsion **139**
 Snake venom antiserum Bul Bio **398**
 Sobycomby 10 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Sobycomby 10 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Sobycomby 5 mg/10 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Sobycomby 5 mg/5 mg (Bisoprolol & Amlodipine) **195**
 Sobykor (Bisoprolol) **189**
 Sodium bicarbonate **145**
 Sodium bicarbonate Braun 8,4% (Sodium bicarbonate) **145**
 Sodium bromide **595**
 Sodium chloride & Glucose **145**
 Sodium chloride **145**
 Sodium chloride Demo (Sodium chloride) **145**
 Sodium chloride Tchaikapharma (Sodium chloride) **145**
 Sodium chromate [⁵¹Cr] (Chromium [⁵¹Cr] chromate labeled cells) **710**
 Sodium citrate **703**
 Sodium fluoride **12, 711**
 Sodium hyaluronate **522**
 Sodium iodide (¹³¹I) **709**
 Sodium nitrite **693**
 Sodium nitroprusside **173**
 Sodium oxybutyrate **621**
 Sodium phenylbutyrate **88**
 Sodium picosulphate **41**
 Sodium selenite **84**
 Sodium thiosulfate **693**
 Sofluxen (Fluoxetine) **600**
 Sofosbuvir & Velpatasvir **378**
 Sofosbuvir **396**
 Sofrel (Quetiapine) **583**
 Solcoderm **259**
 Solcogyn **272**
 Solcoseryl (Extractum sanguinis deproteinisatum siccum) **236**
 Solcoseryl **19, 685**
 Solcotrichovac* **479**
 Solcurovac* **480**
 Solesmin (Tamsulosin) **300**
 Solian (Amisulpride) **583**
 Solifenacin Accord (Solifenacin succinate) **293**
 Solifenacin Medica (Solifenacin succinate) **293**
 Solifenacin succinate **293**
 Solievo Bio **43**
 Solpadeine **555**
 Solu-Medrol (Methylprednisolone) **313**
 Soluprick SQ Timothy grass **690**
 Solutio Credé* (вж. Silver nitrate) **254**
 Solutio Hydrogenii peroxydi diluta (Hydrogen peroxide) **255**
 Solutio Iodi spirituosa Chemax Pharma (Iodine) **252**
 Solutio Iodi spirituosa Galen Pharma (Iodine) **252**
 Solutio Pyoctanini (Methylrosalinine) **230**
 Solutio Rivanoli Flo (Ethacridine) **250–251**
 Solutio Rivanoli Kupro (Ethacridine) **250–251**
 Solutio Rivanoli SZ (Ethacridine) **250–251**
 Solution Iodi spirituosus Kupro (Iodine) **252**
 Solvolan (Ambroxol) **655–656**
 Solymbic (Adalimumab) **487**
 Somatorelin **699**
 Somatostatin **309**
 Somatostatin AvantX (Somatostatin) **309**
 Somatostatin Eumedica (Somatostatin) **309**
 Somatostatin PH&T (Somatostatin) **309**
 Somatropin **303**
 Somatropin Biopartners (Somatropin) **303**
 Somavert (Pegvisomant) **304–305**
 Somazina **608**
 Somefar (Esomeprazole) **25**
 Sonidegib **460**
 Sonna (ХПН) **716**
 Soolantra (Ivermectin) **260**
 Sophafyllin (Aminophylline) **648**
 Sophamet (Metformin) **60**
 Sophanax (Alprazolam) **587**
 Sophtensif (Indapamide) **176**
 Sopral (Omeprazole) **26–27**
 Sorafenib **454**
 Sorbifer Durules (Ferrous fumarate & Ascorbic acid) **122**
 Sorbisterit (Calcium polystyrene sulphonate) **694**
 Sorbitol **698**
 Sortis (Atorvastatin) **218–219**
 Sotagamma (Sotalol) **188**

Sotahexal (Sotalol) **188**
 Sotalol **188**
 Sotanorm (Sotalol) **188**
 Sotapiryn **555**
 Sovaldi (Sofosbuvir) **396**
 Soya oil fraction **132**
 Spascupreel (ХПП) **716**
 Spasmalgon (Fenpiverine & Metamizole & Pitofenone) **33**
 Spasmalgon (Fenpiverine & Metamizole & Pitofenone) **33**
 Spasmoblock (Fenpiverine & Metamizole & Pitofenone) **33**
 Spasmo-lyt (Tropium) **293–294**
 Spasmomen (Otilonium bromide) **30**
 Species neurosae cardialis **596**
 Species sedativa **596**
 Spectinomycin **367**
 Spectrila (Asparaginase) **456**
 Spedra (Avanafil) **295**
 Speedball* (вж. Diamorphine*) **537**
 Spektrum imunooctiv (ХД) **77**
 Speman (ХД) **302**
 S-Perazone CP Medical (Cefoperazone & Sulbactam) **339**
 S-Perazone CP Medical (Cefoperazone & Sulbactam) **339**
 Speridan (Risperidone) **586**
 Spersadex comp **675**
 Spersallerg **681**
 Spiramycin & Metronidazole **361**
 Spiramycin **350**
 Spiritus aethylicus Chemax Pharma (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus DVN (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus Flo (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus Galen Pharma (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus Kupro (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus SZ (Ethanol) **254**
 Spiritus aethylicus VT (Ethanol) **254**
 Spiritus camphoratus **508**
 Spiritus Camphoratus Chemax Pharma (Spiritus camphoratus) **508**
 Spiritus Camphoratus Galen Pharma (Spiritus camphoratus) **508**
 Spiritus Camphoratus Kupro (Spiritus camphoratus) **508**
 Spiritus Lavandulae **509**
 Spiritus Lavandulae Chemax Pharma (Spiritus Lavandulae) **509**
 Spiritus Lavandulae Galen Pharma (Spiritus Lavandulae) **509**
 Spiritus Lavandulae Kupro (Spiritus Lavandulae) **509**
 Spiritus Lavandulae Toni M (Spiritus Lavandulae) **509**
 Spiritus Lavandulae VT (Spiritus Lavandulae) **509**
 Spiritus Mentholi **509**
 Spiritus Mentholi Chemax Pharma (Spiritus Mentholi) **509**
 Spiritus Mentholi Galen Pharma ((Spiritus Mentholi) **509**
 Spiritus Mentholi Kupro (Spiritus Mentholi) **509**
 Spiritus Mentholi Toni M (Spiritus Mentholi) **509**
 Spiritus Mentholi VT (Spiritus Mentholi) **509**
 Spiritus Salicylicus Chemax Pharma (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Salicylicus Flo (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Salicylicus Galen Pharma (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Salicylicus Kupro (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Salicylicus Toni M (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Salicylicus VT (Salicylic acid) **232**
 Spiritus Vini (Ethanol) **254**
 Spiriva (Tiotropium bromide) **647**
 Spiriva Respimat (Tiotropium bromide) **647**
 Spirokast (Montelukast sodium) **649**
 Spironolacton Actavis (Spironolactone) **180**
 Spironolactone **180**
 Spironolacton-Tchaikapharma (Spironolactone) **180**
 Spitomin* (Buspirone*) **590**
 Spoilto Respimat (Tiotropium & Olodaterol) **645**
 Sprycel (Dasatinib) **450**
 Srivasso (Tiotropium bromide) **647**
 St. John's Wort (Herba Hyperici) **603**
 Staloral **690**
 Stamaril (Yellow fever vaccine, live attenuated) **416**
 Standacillin (Ampicillin) **327**
 Starcrest (Rosuvastatin) **220**
 Stavex (ХД) **504**
 Stavudine **386**
 Steozol (Zoledronic acid) **519–520**
 Stérimar **634**
 Stilnox (Zolpidem) **593**
 Stimuloton (Sertraline) **601**
 Stivarga (Regorafenib) **454**
 Stodal (ХПП) **716**
 Stop acid (ХД) **22–23**
 Stoperan (Loperamide hydrochloride) **48**
 Stopex (Dextromethorphan) **658**
 Stopex Junior (Dextromethorphan) **658**
 Stopress (Perindopril) **203**
 Strensiq (Asfotase alfa) **86**
 Strepsils Classic (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils Cool (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils for children (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils Honey and Lemon (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils Intensive (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils Intensive Spray (Flurbiprofen) **638**
 Strepsils Menthol and Eucalyptus (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils orange with Vitamin C (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Strepsils plus (Dichlorbenzyl alcohol) **636**
 Streptase* (Streptokinase) **105**
 Streptokinase* **105**
 Streptomycin **354, 374**
 Streptomycin Floella (Streptomycin) **354**
 Stresam (Etifoxine) **591**
 Stribild **392**
 Strimvelis **735**
 Striverdi Respimat (Olodaterol) **639–640**
 Strontium ranelate **521**
 Structolipid 20% (Purified structured triglyceride) **131**
 Structum (Chondroitin sulfate) **503**
 Stylus Argenti nitratis* (вж. Silver nitrate) **254**
 Suboxone **619**
 Substitol (Morphine sulfate) **538**
 Succiprol (Metoprolol) **191**
 Sucralfate* **30**
 Sudafed Broncho Honey & Lemon (Guaifenesine) **652**
 Sudafed Broncho Menthol (Guaifenesine) **652**
 Sufentanil **528**
 Sulfacetamide* **671**
 Sulfadiazine* **346**
 Sulfaguanidine* **47, 346**
 Sulfamethoxazole & Trimethoprim **346–347**
 Sulfasalazin EN (Sulfasalazine) **49**
 Sulfasalazine **49**
 Sulfathiazole **241**
 Sulfathiazole Galen Pharma (Sulfathiazole) **241**
 Sulfapyrazone **516**
 Sulfobromophthaleine **699**
 Sulindac* **493**

Sulodexide **97**
 Sulperazon (Cefoperazone & Sulbactam) **339**
 Sulpiride **584**
 Sultamicillin **333**
 Sumamed (Azithromycin) **347–348**
 Sumamed (Azithromycin) **347–348**
 Sumamed (Azithromycin) **347–348**
 Sumamed Forte Syrup (Azithromycin) **347–348**
 Sumamed Syrup (Azithromycin) **347–348**
 Sumatriptan **558**
 Sumetrolim (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Supofen (Paracetamol) **551–553**
 Supracard (Bisoprolol) **189**
 Supradyn **77**
 Supravit – ACE – Zn – Se (XД) **75**
 Supravit active (XД)
 Supravit C (Ascorbic acid) **68**
 Supravit CaMgZn + vitamin D3 + vitamin C (XД) **77**
 Supravit for kids **76**
 Supravit multivitamins **76**
 Suprefact Depot 3 Months (Buserelin) **460–461**
 Suprephen (Mycophenolate Mofetil) **485**
 Surmera (Pantoprazole) **27**
 Surval (Rosuvastatin) **220**
 Survanta (Beractant) **667**
 Susoctocog alfa **116**
 Sustiva (Efavirenz) **387**
 Suvorexant* **596**
 Suxamethonium chloride **510**
 Suzastor (Rosuvastatin) **220**
 Syafen (Ibuprofen) **498–500**
 Sylvant (Siltuximab) **490**
 Symbicort turbuhaler (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Symbicort turbuhaler (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Symbicort turbuhaler (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Synagis (Palivizumab) **401**
 Synarel (Nafarelin) **307**
 Synercid (Quinupristin & Dalfopristin) **353**
 Synflorix (Pneumococcal polysaccharide vaccine) **405**
 Synjardy 12.5 mg/1000 mg (Empagliflozin & Metformin) **63**
 Synjardy 12.5 mg/850 mg (Empagliflozin & Metformin) **63**
 Synjardy 5 mg/1000 mg (Empagliflozin & Metformin) **63**
 Synjardy 5 mg/850 mg (Empagliflozin & Metformin) **63**
 Syntostigmin (Neostigmine) **614**
 Syresp (Fenspiride) **650**
 Systane balance **686**
 Systane ultra **686**



Tabex (Cytisine) **615**
 Tachipirin (Paracetamol) **551–553**
 Tachosil **109**
 Tachyben (Urapidil) **172**
 Tacni (Tacrolimus) **491**
 Tacrine* **612**
 Tacrolimus **491**
 Tacrolimus Accord (Tacrolimus) **491**
 Tacrolimus Pergamus (Tacrolimus) **491**
 Tadalafil **296**
 Tadalafil Generix (Tadalafil) **296**
 Tadalafil Lilly (Tadalafil) **296**
 Tadalafil Mylan (Tadalafil) **296**
 Tadalafil SPM (Tadalafil) **296**

Tadenan **302**
 Tafamidis **621**
 Taflotan (Trafaluprost) **678**
 Tagrisso (Osimertinib) **453**
 Takipril (Prilocaine) **534**
 Talcid (Hydrotalcite) **22**
 Talert (Cetirizine) **663**
 Talimogene laherparepvec **460**
 Talliton (Carvedilol) **193**
 Talopam (Topiramate) **567**
 Taltz (Ixekizumab) **489–490**
 Tamayra 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Tamayra 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Tamiflu (Oseltamivir) **388**
 Tamoxifen **464**
 Tamoxifen Ebewe (Tamoxifen) **464**
 Tamoxifen Sopharma (Tamoxifen) **464**
 Tamsol (Tamsulosin) **300**
 Tamsudil (Tamsulosin) **300**
 Tamsulosin & Solifenacin **300**
 Tamsulosin **300**
 Tanakan (Ginkgo folium) **612**
 Taninal **47**
 Tantum (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde Forte (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde with Eucalyptus flavor Forte (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde with lemon flavor Forte (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde with mint flavor Forte (Benzydamine) **17**
 Tantum Verde with orange-honey flavor Forte (Benzydamine) **17**
 Tanydon (Telmisartan) **211**
 Tanydon HCT 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Tanydon HCT 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Tanydon HCT 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Tanyz (Tamsulosin) **300**
 Tanyz ERAS (Tamsulosin) **300**
 Tapentadol **542**
 Taptiqom (Timolol & Travoprost) **678**
 Tarceva (Erlotinib) **450**
 Tardyferon* (Ferrous sulfate) **118**
 Targin 10 mg/5 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targin 15 mg/7.5 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targin 2.5 mg/1.25 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targin 20 mg/10 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targin 40 mg/20 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targin 5 mg/2.5 mg (Oxycodon & Naloxone Teva) **539**
 Targocid (Teicoplanin) **362**
 Tarivid (Ofloxacin) **360**
 Tarka 180 mg/2 mg (Verapamil & Trandolopril) **199**
 Tarka 240 mg/2 mg (Verapamil & Trandolopril) **199**
 Tarka 240 mg/4 mg (Verapamil & Trandolopril) **199**
 Tasermity (Sevelamer) **695**
 Tassigna (Nilotinib) **453**
 Tasimelteon **594**
 Taufonum* (Taurine*) **685**
 Taurine* **685**
 Tavanic (Levofloxacin) **358–359**
 Tavipec **654**
 Taxier (Sildenafil) **295–296**
 Tazarotene **239**

Tazocin 4 g/0.5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
 Tears naturale II **686**
 Teboka (Ginkgo folium) **612**
 Teboka Forte (Ginkgo folium) **612**
 Tecfidera (Dimethyl fumarate) **620**
 Technetium pertechnetate **709**
 Technecium exametazime labelled cells
 Technescan sestamibi **710**
 Technetium pyrophosphate **709**
 Tecta (Pantoprazole) **27**
 Tedizolid phosphate **367**
 Teenia* **275**
 Tegretol (Carbamazepine) **562**
 Teicoplanin **362**
 Tektrotyd **735**
 Telavancin **362**
 Teldipin 10 mg/40 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Teldipin 10 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Teldipin 5 mg/40 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Teldipin 5 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Telebrix N* (Ioxitalamaic acid) **704**
 Telfast* (Fexofenadine) **665**
 Telfort 80 mg/10 mg (Telmisartan & Amlodipine) **226**
 Telfort 80 mg/50 mg (Telmisartan & Amlodipine) **226**
 Telithromycin **351**
 Telmark (Telmisartan) **211**
 Telmark Plus 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmark Plus 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmimed Plus 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmimed Plus 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmimed Plus 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan & Amlodipine **226**
 Telmisartan & Hydrochlorothiazide **214**
 Telmisartan **211**
 Telmisartan Egis (Telmisartan) **211**
 Telmisartan Renantos (Telmisartan) **211**
 Telmisartan Stada (Telmisartan) **211**
 Telmisartan Zentiva* (Telmisartan) **211**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitan (Telmisartan) **211**
 Telmitan Plus 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitan Plus 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitan Plus 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitex 40 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitex 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmitex 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telmotens (Telmisartan) **211**
 Telmotens Plus 80 mg/12.5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telsart (Telmisartan) **211**
 Telsol Plus 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
 Telzir (Fosamprenavir calcium) **383**
 Temoporfin **448**
 Temozolomide **424**
 Temozolomide Actavis (Temozolomide) **424**
 Temozolomide Glenmark (Temozolomide) **424**
 Temozolomide Sandoz (Temozolomide) **424**
 Temozolomide Sun (Temozolomide) **424**
 Tempalgin **547**
 Tempimet **548**
 Tenaxum (Rilmenidine) **171**
 Tenecteplase **105**
 Teniposide* **434**
 Tenloris 100 mg/10 mg (Losartan & Amlodipine) **216**
 Tenloris 100 mg/5 mg (Losartan & Amlodipine) **216**
 Tenloris 50 mg/10 mg (Losartan & Amlodipine) **216**
 Tenloris 50 mg/5 mg (Losartan & Amlodipine) **216**
 Tenofovir alafenamide fumarate **386**
 Tenofovir disoproxil **386**
 Tenofovir Sandoz (Tenofovir disoproxil) **386**
 Tenofovir Zentiva (Tenofovir disoproxil) **386**
 Tenormin* (Atenolol) **188**
 Tenox (Amlodipine) **196**
 Tenoxicam **498**
 Tensar (Olmesartan medoxomil) **210**
 Tensotran (Trandolapril) **204**
 Teotard (Theophylline) **649**
 Tepadina (Thiotepa) **423**
 Teraxans 8 mg/2.5 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
 Terazosin **301**
 Terazosin Accord* (Terazosin) **301**
 Terbinafin Genericon (Terbinafine) **231**
 Terbinafine **231**
 Terbutaline* **639**
 Tercef (Ceftriaxone) **342**
 Terfenadine* **661**
 Teriparatide **319**
 Terlipressin **306**
 Ternafin (Terbinafine) **231**
 Terrosa (Teriparatide) **319**
 Tertensif Combi 10 mg/2.5 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
 Tertensif SR (Indapamide) **176**
 Tespadan 20 mg/5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine) **216**
 Tespadan 40 mg/10 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine) **216**
 Tespadan 40 mg/5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine) **216**
 Tespadan HTC 20 mg/5 mg/12.5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216–217**

- Tespadan HTC 40 mg/10 mg/12,5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216–217**
- Tespadan HTC 40 mg/10 mg/25 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216–217**
- Tespadan HTC 40 mg/5 mg/12,5 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216–217**
- Tespadan HTC 40 mg/5 mg/25 mg (Olmesartan medoxomil & Amlodipine & Hydrochlorothiazide) **216–217**
- Tessyron (Clopidogrel) **99**
- Testim (Testosterone) **277**
- Testosterone **277**
- Testosterone depot **277–278**
- Tetadif (Diphtheria and tetanus adsorbed vaccine) **406**
- Tetanus antitoxin **399**
- Tetanus vaccine adsorbed **406**
- Tetatox (Tetanus vaccine adsorbed) **406**
- Tetavax (Tetanus vaccine adsorbed) **406**
- Tetmodis (Tetrabenazine) **622**
- TetraAct–HIB (Diphtheria, tetanus, pertussis and haemophilus type B conjugated vaccine) **403**
- Tetrabenazine **622**
- Tetracaine **683**
- Tetracosactide* **303**
- Tetracyclin Actavis (Tetracycline) **325**
- Tetracycline & Triamcinolone **248**
- Tetracycline **240, 325, 670**
- Tetracycline Actavis (Tetracycline) **240**
- Tetracycline Vision (Tetracycline) **670**
- Tetrazepam – MIP (Tetrazepam) **514**
- Tetrazepam **514**
- Tetrofosmin **710**
- Tetryzoline **681**
- TevaBehist (Betahistine) **619**
- TevaBisoprolol (Bisoprolol) **189**
- Tevabone (Alendronic acid & Alfacalcidol) **520**
- Tevacarbovit 1000 mg/880 IU (Calcium & Colecalciferol) **81**
- Tevacarbovit 500 mg/440 IU (Calcium & Colecalciferol) **81**
- TevaCetine (Vinpocetine) **609**
- TevaIndam (Indapamide) **176**
- Tevaleptin (Oxcarbazepine) **563**
- TevaLer (Lercanidipine) **197**
- Tevanate (Alendronic acid) **517**
- TevaPariVit (Paricalcitol) **321**
- TevaPenem (Meropenem) **345**
- Tevaquel (Quetiapine) **583**
- Tevaquel XR (Quetiapine) **583**
- Tevarelbine (Vinorelbine) **433**
- TevaThyrox (Levothyroxine sodium) **315**
- TevaTrim (Trimetazidine) **167**
- Teveten **209**
- Teveten Plus 600 mg/12,5 mg (Irbesartan & Hydrochlorothiazide) **213**
- Teysuno **432**
- Tezeo (Telmisartan) **211**
- Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
- Tezeo HCT 80 mg/25 mg (Telmisartan & Hydrochlorothiazide) **214**
- Thalidomide **492**
- Thalidomide Celgene (Thalidomide) **492**
- Theophylline **649**
- Theracap–131 **711**
- Theraflu Cold and Cough (Paracetamol & Phenylephrine & Guaifenesin) **554**
- Theraflu Cold and Flu Extra Strength (Paracetamol & Pheniramine & Phenylephrine) **553–554**
- Theraflu Max Cold and Cough (Paracetamol & Phenylephrine & Guaifenesin) **554**
- Theresienoil **735**
- Thiamazole **317**
- Thiamine **70**
- Thioctacid 600 HR (Thioctic acid) **89**
- Thioctacid 600 T (Thioctic acid) **89**
- Thioctic acid **89**
- Thiogamma 600 Injekt (Thioctic acid) **89**
- Thiogamma 600 oral (Thioctic acid) **89**
- Thiogamma Turbo-Set (Thioctic acid) **89**
- Thiopental **527**
- Thiopental AvantX (Thiopental) **527**
- Thiopental Sandoz (Thiopental) **527**
- Thiopentone (Thiopental) **527**
- Thioridazine* **578**
- Thiotepa **423**
- Thrombo ASS (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
- Thromboreductin (Anagrelide) **456**
- Thyrogen 0,9 (Thyrotropin alfa) **700**
- Thyrotropin alfa **700**
- Thyrozol (Thiamazole) **317**
- Tiagabine **563**
- Tialera (Tianeptine) **605**
- Tianeptine **605**
- Tiapiiride **584**
- Tiapiiride Elit (Tiapiiride) **584**
- Tibolone **282**
- Ticagrelor **103**
- Ticarillin* **326**
- Ticlopidine **103**
- Tienam 500 mg/500 mg (Imipenem & Cilastatin) **344**
- Tifaxin SR (Venlafaxine) **605**
- Tigecycline **325**
- Tilconox (Tenoxicam) **498**
- Tilcotil (Tenoxicam) **498**
- Tilidine **542**
- Tilidine Sopharma (Tilidine) **542**
- Timlatan (Timolol & Latanoprost) **678**
- Timolol & Brimonidine **677**
- Timolol & Dorzolamide **677**
- Timolol & Latanoprost **678**
- Timolol & Travoprost **678**
- Timolol **677**
- Timolol Vision (Timolol) **677**
- Timoptic (Timolol) **677**
- Tinctura Adonidis vernalis **167**
- Tinctura Castellani – Heffe **255**
- Tinctura Convallariae majalis **167**
- Tinctura Crataegi oxyacanthae **167**
- Tinctura Iodi (Iodine) **252**
- Tinctura Menthae **32**
- Tinctura Menthae piperitae Chemax Pharma (Tinctura Menthae) **32**
- Tinctura Menthae piperitae VT* (Tinctura Menthae) **32**
- Tinctura Valerianae **596**
- Tinctura Valerianae Chemax Pharma (Tinctura Valerianae) **596**
- Tinctura Valerianae Kupro (Tinctura Valerianae) **596**
- Tinctura Valerianae VT* (Tinctura Valerianae) **596**
- Tingreks (Clopidogrel) **99**

Tinidazol Actavis (Tinidazole) **364**
 Tinidazole **364**
 Tintaros (Rosuvastatin) **220**
 Tiotropium & Olodaterol **645**
 Tiotropium bromide **647**
 Tirofiban **103**
 Tirofiban Tchaikapharma (Tirofiban) **103**
 Tisseel Iyo (Fibrinogen sealant) **109**
 Tisseel Iyo (Fibrinogen sealant) **697**
 Tisseel solutions (Fibrinogen sealant) **109**
 Tisseel solutions (Fibrinogen sealant) **697**
 Tissucol kit **697**
 Tissucol kit* two-component **110**
 Tivicav (Dolutegravir) **394**
 Tizanidine
 Tizanidine Teva (Tizanidine)
 Tobanex (Topiramate) **567**
 Tobi (Tobramycin) **356**
 ToboDexin (Dexamethasone & Tobramycin) **674**
 Tobradex (Dexamethasone & Tobramycin) **674**
 Tobramin (Dexamethasone & Tobramycin) **674**
 Tobramycin **356, 670**
 Tobramycin Actavis (Tobramycin) **356**
 Tobramycin Teva (Tobramycin) **356**
 Tobramysil (Tobramycin) **670**
 Tobrex (Tobramycin) **670**
 Tobrex 2x* (Tobramycin) **670**
 Tobrin (Tobramycin) **670**
 Tocainide* **154**
 Tocilizumab **490**
 Tocopherol acetate **73**
 Tocrino **259**
 Tofacitinib **486**
 Tolciclate* **367**
 Tolnaftate* **367**
Tolnexa (Docetaxel) **434–435**
 Tolperizone **514**
 Tolterodin Accord (Tolterodine) **293**
 Tolterodine **293**
 Tolvaptan **180**
 Tomalon (Trandolapril) **204**
 Tonimer 18 single-dose (Tonimer) **634**
 Tonimer **634**
 Tonimer baby (Tonimer) **634**
 Tonimer Normal Spray (Tonimer) **634**
 Tonimer Strong Spray (Tonimer) **634**
 Tonsilotren (ХПП) **716**
 Tonsipret (ХПП) **716**
 Topamax (Topiramate) **567**
 Topialyse **233**
 Topialyse Sensitive creme (Topialyse) **233**
 Topialyse Sensitive huile (Topialyse) **233**
 Topilex (Topiramate) **567**
 Topiramate **567**
 Topiramate Accord (Topiramate) **567**
 Topirax (Topiramate) **567**
 Topocin (Neomycin & Bacitracin) **241**
 Topogel (Ketoprofen) **500**
 Topogyne (Misoprostol) **267**
 Topotecan **460**
 Topotecan Cipla (Topotecan) **460**
 Topotecan Ebewe (Topotecan) **460**
 Topotecan Kabi (Topotecan) **460**
 Torasemide **178**
 Torazidex (Torasemide) **178**
 Torem (Torasemide) **178**
 Toremifene citrate **464**
 Torendo (Risperidone) **586**
 Torendo Q-Tab (Risperidone) **586**
 Tores 100 mg/12,5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Tores 100 mg/25 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Tores 50 mg/12,5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Torsit SR (Torasemide) **178**
 Torvacard Zentiva (Atorvastatin) **218–219**
 Torvalipin (Atorvastatin) **218–219**
 Torvazin (Atorvastatin) **218–219**
 Tot'hema **118**
 Tovanor breezhaler (Glycopyrronium bromide) **646**
 Trabectedin **435–436**
 Trachisan **637**
 Tracrium (Atracurium) **510**
 Tracus (Tacrolimus) **491**
 Tractocile (Atosiban) **271**
 Tracutil **146**
 Trafluprost **678**
 Trajenta (Linagliptin) **65–66**
 Tralgit (Tramadol) **542–543**
 Tramadol & Dexketoprofen **543**
 Tramadol & Paracetamol **543**
 Tramadol **542–543**
 Tramadol Stada (Tramadol) **542–543**
 Tramalgin (Tramadol) **542–543**
 Tramazoline **630**
 Trametinib **455**
 Trandolapril **204**
 Tranexamic acid **107**
 Transilane sugar free **43**
 Transmetil (Ademetionine) **85**
 Trastuzumab **448**
 Trauma ointment cooling **507**
 Trauma ointment warming **507**
 Traumaplast **509**
 Traumeel S (ХПП) **716**
 Traumeel S drop (ХПП) **716**
 Traumeel S tablets (ХПП) **716**
 Traumeel S unguentum (ХПП) **716**
 Travaprost **678**
 Travaprost Pharmathen (Travaprost) **678**
 Travaprost Teva (Travaprost) **678**
 Travatan (Travaprost) **678**
 Travmagel (Diclofenac) **494**
 Trazodone **605**
 Trazomed (Trazodone) **605**
 Trecator* (Ethionamide) **375**
 Tresiba (Insulin degludec) **58**
 Tretinoin **256**
 TRH Berlin Chemie* (Protireline) **699**
 Triaklim **284**
 Triamcinolone **633**
 Triampur compositum (Triamterene & Hydrochlorothiazide) **180**
 Triamterene & Hydrochlorothiazide **180**
 Triazolam* **525**
 Tribavirin (Ribavirin) **380**
 Tribestan **298**
 Tribestan plus (ХД) **298**
 Tribestan vita (ХД) **298**
 Trichloroacetic acid **259**
 Trichomonacid (Metronidazole) **263**

Trichomonacid (Metronidazole) **363**
 Tricresol-Formalin **21**
 Tricresol-Formalin **252**
 Triderm (Betamethasone & Gentamicin & Clotrimazole) **249**
 Trifas (Torasemide) **178**
 Trifas Cor (Torasemide) **178**
 Trifluoperazine **577**
 Trifluridine & Tipiracil **432**
 Triflusal **104**
 Trileptal (Oxcarbazepine) **563**
 Trimductal (Trimetazidine) **167**
 Trimepect (Trimetazidine) **167**
 Trimetacor (Trimetazidine) **167**
 Trimetazidine **167**
 Trimetazidine DC PR (Trimetazidine) **167**
 Trimetazidine Ratiopharm* (Trimetazidine) **167**
 Trimetazidine Vitania (Trimetazidine) **167**
 Trimetazigen MR (Trimetazidine) **167**
 Trimezol (Sulfamethoxazole & Trimethoprim) **346–347**
 Trinitrina (Glycerol trinitrate) **161–162**
 Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg (Acetylsalicylic acid & Atorvastatin & Ramipril) **225**
 Trinomia 100 mg/20 mg/2.5 mg (Acetylsalicylic acid & Atorvastatin & Ramipril) **225**
 Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg (Acetylsalicylic acid & Atorvastatin & Ramipril) **225**
 Trio vision **675**
 Trioflen (Triflusal) **104**
 Triovit **77**
 Triplixam 10 mg/1.25 mg/10 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Triplixam 10 mg/2.5 mg/10 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Triplixam 10 mg/2.5 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Triplixam 2.5 mg/0.625 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Triplixam 5 mg/1.25 mg/5 mg (Perindopril & Indapamide & Amlodipine) **208**
 Triptorelin **463**
 Tri-Regol **276**
 Trisequens **284**
 Tritace (Ramipril) **203**
 Tritace Plus 10 mg/12.5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Tritace Plus 10 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Tritace Plus 2.5 mg/12.5 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Tritace Plus 5 mg/25 mg (Ramipril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Trittico (Trazodone) **605**
 Trittico XR (Trazodone) **605**
 Triumeq **393**
 Trixid (Pemetrexed) **426**
 Trizivir **393**
 Trobalt (Retigabine) **567**
 Trobicin (Spectinomycin) **367**
 Trocordis (Bosentan) **174**
 Trogan (Clopidogrel) **99**
 Trolamine **236**
 Tromantadine **243**
 Trometamol **141**
 Trometamol compositum* (Trometamol) **141**
 Tropicamide & Phenylephrine & Lidocaine **680**

Tropicamide **680**
 Tropisetron **36**
 Trosicam (Meloxicam) **497**
 Trosium **293–294**
 Troxemed (Troloxerutin) **186**
 Troloxerutin & Indometacin **186**
 Troloxerutin **186**
 Troloxerutin Sopharma (Troloxerutin) **186**
 Troloxerutin Vetrop (Troloxerutin) **186**
 Troxevasin (Troloxerutin) **186**
 Trozel (Letrozole) **466–467**
 Truberzi (Eluxadoline) **734**
 Truflo (Fluticasone) **646**
 Trulicity (Dulaglutide) **66–67**
 Trund* (Levetiracetam) **566**
 Trusopt (Dorzolamide) **676**
 Tuberculin **699**
 Tubocin (Rifampicin) **373**
 Tulip (Atorvastatin) **218–219**
 Turoctocog alfa **117**
 Tusari (Acetylsalicylic acid) **544**
 Tusari (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Tuspan **654**
 Tussavit **654**
 Tussirol **660**
 Twinrix AdultTM (Hepatitis A and B vaccine) **412**
 Twinrix Paediatric (Hepatitis A and B vaccine) **412**
 Tygacil (Tigecycline) **325**
 Tylofen hot **661**
 Tylofen hot **555**
 Tylof (Paracetamol) **551–553**
 Tylof 6+ (Paracetamol) **551–553**
 Tylof Hot (Paracetamol & Pseudoephedrine & Chlorpheniramine) **554**
 Tylof Hot D (Paracetamol & Pseudoephedrine & Chlorpheniramine) **554**
 Tylof Hot Pediatric (Paracetamol & Pseudoephedrine & Chlorpheniramine) **554**
 Tylof Plus (Paracetamol & Coffeinum) **553**
 Typherix (Typhoid polysaccharide vaccine) **407**
 Typhim Vi (Typhoid polysaccharide vaccine) **407**
 Typhoid polysaccharide vaccine **407**
 Tyrcine (Tyrothricin) **638**
 Tyrez (Bisoprolol) **189**
 Tyrothricin **638**
 Tysabry (Natalizumab) **486**
 Tyverb (Lapatinib) **452**

U

Ubiquinone (XQ) **167**
 Ubistesin (Articaine & Epinephrine) **531**
 Ubistesin forte (Articaine & Epinephrine) **531**
 Ulcoprol (Omeprazole) **26–27**
 Ulipristal acetate **277**
 Ulipristal acetate **292**
 Ulprix (Pantoprazole) **27**
 Ultop (Omeprazole) **26–27**
 Ultracain D-S (Articaine & Epinephrine) **531**
 Ultracain D-S forte (Articaine & Epinephrine) **531**
 Ultraproct* **183**
 Ultravist 300 (Iopromide) **706**
 Ultravist 370 (Iopromide) **706**

Ultribo breeshaler (Indacaterol & Glycopyrronium bromide) **643**
 Ulunar breeshaler (Indacaterol & Glycopyrronium bromide) **643**
 Uman Albumin 20% (Albumin) **127**
 Uman complex D.I. 500 IU (Human prothrombin complex) **114**
 Umckalor **654**
 Umeclidinium **647**
 Unasyn (Sultamicillin) (Sultamicillin) **333**
 Uniclof (Diclofenac) **673**
 Unidexa 0,1% Unimed Pharma (Dexamethasone) **672**
 Uniflox (Ofloxacin) **671–672**
 Unilat (Latanoprost) **678**
 Unirex (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Unispir (Acetylsalicylic acid) **97–98, 544**
 Unitimolol (Timolol) **677**
 Unitropic (Tropicamide) **680**
 Unituxin (Dinutuximab) **444**
 Upsarin C (Acetylsalicylic acid & Ascorbic acid) **545**
 Upsavit Vitamin C (Ascorbic acid) **68**
 Uptravi (Selexipag) **102**
 Uralyt-U **293**
 Urapidil **172**
 Urgo (Benzalkonium) **252**
 Urgo con **259**
 Urimax (Tamsulosin) **300**
 Urinal (MI) **265**
 Urinal akut (MI) **265**
 Urocomfort (X₁) **265**
 Urofollitropin **288**
 Urogratin (Diatrizoic acid) **704**
 Urogutt **302**
 Uromitexan 400 (Mesna) **697**
 Uront **299**
 Urorec (Silodosin) **300**
 Urostat (X₁) **265**
 Urostim **480**
 Uro-Vaxom **408**
 Ursodeoxycholic acid **38**
 Ursotalk (Ursodeoxycholic acid) **38**
 USMeds Amphetamine 701
 USMeds Barbiturates 701
 USMeds Benzodiazepine 701
 USMeds Chlamydia Test 701
 USMeds Cocaine 701
 USMeds Fecal Occult Blood Test 701
 USMeds HBsAg Test 701
 USMeds Helicobacter pylori Test 701
 USMeds Marihuana 701
 USMeds Metamphetamine 701
 USMeds Methadone 701
 USMeds Morphine 701
 USMeds Ovulation 701
 USMeds PSA 2 line 701
 USMeds QuickSure Pregnancy Test 701
 USMeds Syphilis 701
 Utrogestan (Progesterone) **280**



Vabadin (Simvastatin) **221**
 Vacciflu **410**
 Vacontil (Loperamide hydrochloride) **48**

Vagilact NTC **299**
 Vagisan (Lactic acid) **262**
 Vagothyl (Policresulen) **264**
 Valaciclovir **380**
 Valarox 10 mg/160 mg (Valsartan & Rosuvastatin) **226**
 Valarox 10 mg/80 mg (Valsartan & Rosuvastatin) **226**
 Valarox 20 mg/160 mg (Valsartan & Rosuvastatin) **226**
 Valarox 20 mg/80 mg (Valsartan & Rosuvastatin) **226**
 Valcatuna (Valsartan) **211**
 Valcomb (Ibuprofen & Paracetamol) **500**
 Valcyte (Valganciclovir) **381**
 Valdacir (Valaciclovir) **380**
 Valdolan (Agomelatine) **602**
 Valeriana **596**
 Valeriana Max **596**
 Valerianaheel (X₁) **717**
 Valevit **596**
 Valganciclovir **381**
 Validol (Menthyl valerate) **595**
 Valproic acid **563**
 Valsacor (Valsartan) **211**
 Valsagen (Valsartan) **211**
 Valsalen (Valsartan) **211**
 Valsalen H 160 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsarcon (Valsartan) **211**
 Valsarcon-Co 160 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsarcon-Co 160 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsargamma (Valsartan) **211**
 Valsartan & Hydrochlorothiazide **215**
 Valsartan & Rosuvastatin **226**
 Valsartan **211**
 Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA 160 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA 160 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA 320 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA 320 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA 80 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsavil (Valsartan) **211**
 Valsavil AM 10 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Valsavil AM 5 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Valsavil AM 5 mg/80 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Valsavil Comp 160 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsavil Comp 80 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valsosperan (Desloratadine) **665**
 Valtensam 5 mg/160 mg (Amlodipine & Valsartan) **215–216**
 Valtensin (Valsartan) **211**
 Valtensin Plus 160 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valtensin Plus 160 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valtensin Plus 320 mg/12,5 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valtensin Plus 320 mg/25 mg (Valsartan & Hydrochlorothiazide) **215**

Valtensin Plus 80 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valtrex (Valaciclovir) **380**
 Valzap (Valsartan) **211**
 Valzap H 160 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valzap H 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Valzap H 80 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Vanatex (Valsartan) **211**
 Vanatex HCT 160 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Vanatex HCT 160 mg/25 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Vanatex HCT 80 mg/12,5 mg (Vasartan & Hydrochlorothiazide) **215**
 Vancocin CP (Vancomycin) **362**
 Vancomycin **362**
 Vancomycin Bendalis (Vancomycin) **362**
 Vancomycin Hospira (Vancomycin) **362**
 Vancomycin Kabi (Vancomycin) **362**
 Vancomycin Pfizer (Vancomycin) **362**
 Vancomycin Sandoz (Vancomycin) **362**
 Vancomycin–CNP (Vancomycin) **362**
 Vancomycin–MIP (Vancomycin) **362**
 Vandetanib **455**
 Vantobra (Tobramycin) **356**
 Vapress (Valsartan) **211**
 Vardenafil **297**
 Vargatef (Nintedanib) **453**
 Various Allergens For Diagnosis **690**
 Varixinal (X₁) **186**
 Varlota (Eroltinib) **450**
 Vascotasin (Trimetazidine) **167**
 Vasilip (Simvastatin) **221**
 Vasodipin* (Amlodipine) **196**
 Vasonit (Pentoxifylline) **181**
 Vasopren (Enalapril) **201**
 Vatoud (Clopidogrel) **99**
 Vaxelis [Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated), and haemophilus type B conjugate vaccine (adsorbed)] **418**
 Vaxigrip **411**
 Vaxigrip pediatric use (Vaxigrip) **411**
 Vectibix (Panitumumab) **447**
 Vedolimumab **486**
 Velaxin (Venlafaxine) **605**
 Velcade (Bortezomib) **456**
 Velgyn **275**
 Vellofent Lunaldin (Fentanyl) **540**
 Velmetia (Sitagliptin & Metformin) **64**
 Vemlidy (Tenofovir alafenamide fumarate) **386**
 Vemurafenib **455**
 Venalot depot **186**
 Venclyxto (Venetoclax) **735**
 Vendiol **275**
 Venetoclax **735**
 Venlacon PR (Venlafaxine) **605**
 Venlafaxine **605**
 Venlafectin (Venlafaxine) **605**
 Venlift (Venlafaxine) **605**
 Venoplant **186**
 Venoprotect **184**
 Venoruton (Troloxerutin) **186**
 Ventilastin Novolizer (Salbutamol) **640**
 Ventolin (Salbutamol) **640**
 VentolinTM inhaler (Salbutamol) **640**
 Venovit **186**
 Verapamil **198**
 Verapamil & Trandolopril **199**
 Verapamil Actavis (Verapamil) **198**
 Verapamil Sopharma (Verapamil) **198**
 Verapamil Tchaikapharma (Verapamil) **198**
 Verapamil Unipharm (Verapamil) **198**
 Veregen **243**
 Vermox (Mebendazole) **626**
 Vernakalant **158**
 Verogalid ER (Verapamil) **198**
 Verorab (Rabies vaccine, inactivated whole virus) **414**
 Verospiron (Spironolactone) **180**
 Versatis (Lidocaine) **533**
 Versatis 5% (Lidocaine) **237**
 Verteporfin **684**
 Vertigoheel (ХПП) **717**
 Vertimed (Betahistine) **619**
 Vertisan (Betahistine) **619**
 Vertisan N24 (Betahistine) **619**
 Vesicer (Solifenacin succinate) **293**
 Vesisol (Solifenacin succinate) **293**
 Vesomni (Tamsulosin & Solifenacin) **300**
 Vessel Due F (Sulodexide) **97**
 Vestibo (Betahistine) **619**
 Veyann **275**
 Viacoram 3.5 mg/2.5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Viacoram 7 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Viatromb* (Heparin Sodium) **95**
 Vibativ (Telavancin) **362**
 Vibramycin (Doxycycline) **323**
 Vibrocil (Phenylephrine & Dimetindene) **631**
 Viburcol N (ХПП) **717**
 Vicetin (Vinpocetine) **609**
 Vicks Active Max 1000 mg/12,2 mg (Paracetamol & Phenylephrine) **554**
 Vicks Sinex Aloe and Eucalyptus (Oxymetazoline) **630**
 Vics symptomed complete **661**
 Victanyl TTS Lunaldin (Fentanyl) **540**
 Victoza (Liraglutide) **67**
 Vicks Expecto Honey and Ginger (Guaifenesine) **652**
 Videx EC (Didanosine) **385**
 Vidisic (Carbomers) **686**
 Vidonorm 4 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Vidonorm 4 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Vidonorm 8 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Vidonorm 8 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Viekirax **381**
 Vigabatrin* **563**
 Vigamox (Moxifloxacin) **671**
 Vigantol oil (Colecalciferol) **71**
 Vigrande (Sildenafil) **295–296**
 Viklaren (Diclofenac) **494**
 Vilanterol & Fluticasone furoate **644**
 Vilanterol & Umeclidinium **645**
 Vilanterol* **639**
 Vildagliptin & Metformin **64**
 Vildagliptin **66**
 VimovoTM (Naproxen & Esomeprazole) **501**
 Vimpat (Lacosamide) **565**

- Vinblastine **432**
 Vincristine **433**
 Vinorelbine **433**
 Vinorelbine Actavis (Vinorelbine) **433**
 Vinorelbine Ebewe (Vinorelbine) **433**
 Vinorelbine Strides (Vinorelbine) **433**
 Vinpocetine **609**
 Vinpocetine Covex (Vinpocetine) **609**
 Vipidia (Alogliptin) **65**
 Viprin **629**
 Viracept (Nelfinavir) **383**
 Viramune (Nevirapine) **388**
 Viranti (Aciclovir) **242**
 Viregyt K (Amantadine) **571**
 Viru-Merz (Tromantadine) **243**
 Visanne (Dienogest) **280–281**
 Visifrin Adipharm (Tetryzoline) **681**
 Visilife health (ХД) **223**
 Visine (Tetryzoline) **681**
 Visiongard (ХД) **687**
 Visipaque (Iodixanol) **704**
 Vistabel **513**
 Visudyne (Verteporfin) **684**
 Vitaexpert B complex (ХД) **76**
 Vita-merfen **251**
 Vitamin A concentrates **698**
 Vitamin A Sopharma (Retinol palmitate) **72**
 Vitamin B complex **76**
 Vitamin B₁ Sopharma (Thiamine) **70**
 Vitamin B₁₁ (Levocarnitine) **85**
 Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) **123**
 Vitamin B₂ Sopharma (Riboflavine) **69**
 Vitamin B₆ Sopharma (Pyridoxine) **69**
 Vitamin B₉ (Folic acid) **123**
 Vitamin C (Ascorbic acid) **68**
 Vitamin C Sopharma (Ascorbic acid) **68**
 Vitamin C Vetprom (Ascorbic acid) **68**
 Vitamin K₁ (Phytomenadione) **108**
 Vitaslim line (ХД) **52**
 Vitaslim vitamins (ХД) **79**
 Vita-vim за деца > 12 г. (ХД) **79**
 Vita-vim за деца от 4 до 12 г. (ХД) **79**
 Vita-vim за жени (ХД) **79**
 Vitekta (Elvitegravir) **394**
 Vitopril (Lisinopril) **202**
 Vitopril Plus 10 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Vitopril Plus 20 mg/12.5 mg (Lisinopril & Hydrochlorothiazide) **205**
 Vivace (Ramipril) **203**
 Vivace Duo 10 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Vivace Duo 10 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Vivace Duo 10 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Vivace Duo 10 mg/5 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Vivace Duo 5 mg/10 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Vivace Duo 5 mg/10 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Vivace Duo 5 mg/5 mg (Amlodipine & Ramipril) **207**
 Vivace Duo 5 mg/5 mg (Enalapril & Lercanidipine) **208**
 Vivactra (Olmesartan medoxomil) **210**
 Vivactra Plus 20 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Vivactra Plus 20 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Vivactra Plus 40 mg/12.5 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Vivactra Plus 40 mg/25 mg (Olmesartan & Hydrochlorothiazide) **213–214**
 Vivex (Levofloxacin) **358–359**
 Vivoton S (ХПП) **717**
 Vixantus (Tadalafil) **296**
 Vizitrav (Travaprost) **678**
 Vokanamet (Canagliflozin & Metformin) **62**
 Volibris (Ambrisentan) **174**
 Voltaren (Diclofenac) **494**
 Voltaren 50 (Diclofenac) **494**
 Voltaren Dolo (Diclofenac) **494**
 Voltaren Emulgel (Diclofenac) **494**
 Voltaren Forte (Diclofenac) **494**
 Voltaren Retard (Diclofenac) **494**
 Voltfast (Diclofenac) **494**
 Volulyte 6% (Hetastarch) **128**
 Voluven 10% (Hetastarch) **128**
 Voluven 6% (Hetastarch) **128**
 Vomacur (Dimenhydrinate) **662**
 Vopecidex (Capecitabine) **429**
 Vorapaxar **104**
 Voriconazole **370**
 Voriconazole Accord (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Actavis (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Hospira (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Medochemie (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Richter (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Sandoz (Voriconazole) **370**
 Voriconazole Synthron (Voriconazole) **370**
 Vorifungal (Voriconazole) **370**
 Vortemyl (Bortezomib) **456**
 Vortioxetine **605**
 Vosustat (Rosuvastatin) **220**
 Votrient (Pazopanib) **454**
 Vumon* (Teniposide*) **434**
 Vylaer Spiromax 160 mcg/4.5 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Vylaer Spiromax 320 mcg/9 mcg (Budesonide & Formoterol) **641–642**
 Vyndaqel (Tafamidis) **621**
- W**
- Wakix (Pitolisant) **621**
 Walzera (Valsartan) **211**
 Warfarin sodium* **93**
 Wartner (Trichloroacetic acid) **259**
 Water for injection **703**
 Water for injection demo (Water for injection) **703**
 Wellbutrin (Bupropion) **602**
 Wellneo salt pipe (БАД) **655**
 Werendi (Rivastigmine) **612**
 Wilate 1000 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Wilate 450 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Wilate 500 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Wilate 900 IU (Blood coagulation factor VIII & von Willebrand factor) **111**
 Wilprafen forte (Josamycin) **349**
 Wishiven **256**
 Wishnevsky **256**
 Wolf basis cream **233**



Xadago (Safinamide methanesulfonate) **574**
 Xagrid (Anagrelide) **456**
 Xalacom (Timolol & Latanoprost) **678**
 Xalatan (Latanoprost) **678**
 Xalkori (Crisotinib) **450**
 Xalkori (Crizotinib) **450**
 Xaloptic (Latanoprost) **678**
 Xaloptic Combi (Timolol & Latanoprost) **678**
 Xaluprine (Mercaptopurine) **429**
 Xalvobin (Capecitabine) **429**
 Xamiol (Calcipotriol & Betamethasone) **238–239**
 Xanax (Alprazolam) **587**
 Xanax SR (Alprazolam) **587**
 Xanepa (Exemestane) **466**
 Xantrazol (Esomeprazole) **25**
 Xarelto (Rivaroxaban) **106**
 Xatral LP (Alfuzosin) **299**
 Xefo (Lomoxicam) **497**
 Xefo Rapid (Lomoxicam) **497**
 Xeljanz (Tofacitinib) **486**
 Xeloda (Capecitabine) **429**
 Xenical (Orlistat) **52**
 Xenopal (Clozapine) **581**
 Xeomin 100 LD₅₀ (Xeomin LD) **513**
 Xeomin 50 LD₅₀ (Xeomin LD) **513**
 Xeomin LD **513**
 Xeplion (Paliperidone) **586**
 Xetanor (Paroxetine) **601**
 XGEVA (Denosumab) **521**
 Xiflodrop (Moxifloxacin) **671**
 Xigduo 5 mg/1000 mg (Dapagliflozin & Metformin) **63**
 Xigduo 5 mg/850 mg (Dapagliflozin & Metformin) **63**
 Ximarct (Cefuroxime sodium) **669**
 Ximebac (Cefpodoxime) **340**
 Xolair 150 (Omalizumab) **650**
 Xolair 75 (Omalizumab) **650**
 Xoplan (Oxaliplatin) **441–442**
 Xorimax (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Xoterna breeshaler (Indacaterol & Glycopyrronium bromide) **643**
 X-Prep (Senna glycosides) **43**
 Xtandi (Enzalutamide) **465**
 Xulotophy (Insulin degludec & Liraglutide) **58**
 Xydalba (Dalbavancin) **361**
 Xylogel 0,05% (Xylometazoline) **630–631**
 Xylogel 0,1% (Xylometazoline) **630–631**
 Xylometazolin Meda (Xylometazoline) **630–631**
 Xylometazolin Teva (Xylometazoline) **630–631**
 Xylometazolin VP (Xylometazoline) **630–631**
 Xylometazolin WZP (Xylometazoline) **630–631**
 Xylometazoline & Dexpanthenol **631–632**
 Xylometazoline & Ipratropium **632**
 Xylometazoline **630–631**
 Xylopharm (Xylometazoline) **630–631**
 Xylorhin (Xylometazoline) **630–631**
 Xyrem (Sodium oxybutyrate) **621**
 Xyzal (Levocetirizine) **664**



Yanimo Respiamat (Tiotropium & Olodaterol) **645**

Yargesa (Miglustat) **88**
 Yasmin **275**
 Yasnal (Donepezil) **610–611**
 Yasnal Q–Tab (Donepezil) **610–611**
 Yaz **275**
 Yellow fever vaccine, live attenuated **416**
 Yellox (Bromfenac) **673**
 Yervoy (Ipilimumab) **445**
 Ymana (Memantine) **613**
 Yondelis (Trabectedin) **435–436**
 Yonistib (Bicalutamide) **465**



Zabak (Ketotifen) **682**
 Zafirlukast* **650**
 Zalain (Sertaconazole nitrate) **229**
 Zalcitabine* **387**
 Zaleplone **593**
 Zalmoxis **736**
 Zaltrap (Aflibercept) **455**
 Zalviso (Sufentanil) **528**
 Zanamivir **389**
 Zanolan (Cetirizine) **663**
 Zantac (Ranitidine) **24**
 Zapilux (Olanzapine) **582**
 Zaprinel (Perindopril) **203**
 Zaprinel A 10 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Zaprinel A 10 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Zaprinel A 5 mg/10 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Zaprinel A 5 mg/5 mg (Amlodipine & Perindopril) **206–207**
 Zaprinel Plus 5 mg/1.25 mg (Perindopril & Indapamide) **205–206**
 Zaranta (Rosuvastatin) **220**
 Zarzio (Filgrastim) **468**
 Zatan* (Losartan) **210**
 Zatan-H* 50 mg/12,5 mg (Losartan & Hydrochlorothiazide) **213**
 Zavedos (Idarubicin) **438**
 Zavicefta (Ceftazidime & Avibactam) **341**
 Zeel T tablets (ХПП) **717**
 Zeel T unguentum (ХПП) **717**
 Zefacet (Cefixime) **338**
 Zeffix (Lamivudine) **385**
 Zegomib (Bortezomib) **456**
 Zeiss all-in-one advance **687**
 Zelboraf (Vemurafenib) **455**
 Zeldox (Ziprasidone) **580**
 Zelsiglat (Celecoxib) **501–502**
 Zemplar* (Paricalcitol) **321**
 Zenaro (Levocetirizine) **664**
 Zenbrest (Anastrozole) **465–466**
 Zenon 10 mg/10 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Zenon 10 mg/20 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Zenon 10 mg/40 mg (Rosuvastatin & Ezetimibe) **224–225**
 Zentel (Albendazole) **626**
 Zepatier (Elbasvir & Grazoprevir) **394**
 Zepilen (Cefazolin) **335**
 Zeplan (Simvastatin) **221**
 Zequipra (Letrozole) **466–467**
 Zerbaxa (Ceftolozane & Tazobactam) **346**
 Zerit (Stavudine) **386**
 Zerotromb (Acetylsalicylic acid) **544**

Zerotromb (Acetylsalicylic acid) **97–98**
 Ziagen (Abacavir) **384–385**
 Zibor 2500 (Bemiparin) **94**
 Ziconotide **555–556**
 Zidovudine **387**
 Zilar (Risedronic acid) **519**
 Zinacef (Cefuroxime sodium) **337**
 Zinbryta (Daclizumab) **489**
 Zinc hyaluronate **256**
 Zinc oxide* **20, 232**
 Zincorotat renantos (ХД) **82**
 Zineryt (Erythromycin & Zinc acetate) **257**
 Zinforo (Ceftaroline fosamil) **345**
 Zinnat (Cefuroxime axetil) **336–337**
 Zinplava (Bezlotoxumab) **399**
 Zipantola (Levocetirizine) **664**
 Ziprasidone **580**
 Zipwell (Ziprasidone) **580**
 Zirid (Itopride) **34**
 Zisipra (Ziprasidone) **580**
 Zixadox (Ziprasidone) **580**
 Zlatinelle **276**
 Zmax (Azithromycin) **347–348**
 Zocor (Simvastatin) **221**
 Zocor Forte (Simvastatin) **221**
 Zodac (Cetirizine) **663**
 Zodediab MR (Gliclazide) **61**
 Zoely **276**
 Zofen (Zofenapril) **204**
 Zofenapril **204**
 Zofenopril & Hydrochlorothiazide **206**
 Zofenopril Plus 30 mg/12.5 mg (Zofenopril & Hydrochlorothiazide) **206**
 Zofran (Ondansetron) **35**
 Zoladex (Goserelin) **462**
 Zoladex LA (Goserelin) **462**
 Zolafren (Olanzapine) **582**
 Zolaswift (Olanzapine) **582**
 Zoledronic acid **519–520**
 Zoledronic acid Accord (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Acepharma (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Actavis (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Cipla (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Fresenius Kabi (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Genthon (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Hospira (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Medac (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Mylan (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Pfizer (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Ranbaxy* (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Sandoz (Zoledronic acid) **519–520**
 Zoledronic acid Teva Pharma (Zoledronic acid) **519–520**
 Zolinid (Linezolid) **366**
 Zolira (Zoledronic acid) **519**
 Zolmitriptan **558**
 Zoloft (Sertraline) **601**
 Zolpidem **593**
 Zolsana (Zolpidem) **593**
 Zomacton (Somatropin) **303**
 Zomarist 50 mg/1000 mg (Vildagliptin & Metformin) **64**
 Zomarist 50 mg/850 mg (Vildagliptin & Metformin) **64**
 Zomiles (Zolmitriptan) **558**

Zondaron (Ondansetron) **35**
 Zonisamide **568**
 Zonisamide Mylan (Zonisamide) **568**
 Zonisamide Sandoz (Zonisamide) **568**
 Zontivity (Vorapaxar) **104**
 Zopecillin 2 g/0,25 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
 Zopecillin 4 g/0,5 g (Piperacillin & Tazobactam) **332–333**
 Zopiclon – Nycomed (Zopiclone) **593**
 Zopiclone **593**
 Zorac* (Tazarotene) **239**
 Zostatin (Simvastatin) **221**
 Zovirax (Aciclovir) **242**
 Zovirax (Aciclovir) **378**
 Zovirax (Aciclovir) **671**
 Zoxon (Doxazosin) **172**
 Zuclopenthixol **581**
 Zulfex (Rabeprazole) **27**
 Zulfija* **276**
 Zurampic (Lesinurad) **516**
 Zydelig (Idelalizib) **458**
 Zykadia (Ceritinib) **450**
 Zyklor (Aripiprazole) **585–586**
 Zymafluor (Sodium fluoride) **12**
 Zyprexa (Olanzapine) **582**
 Zypsila (Ziprasidone) **580**
 Zyrtec (Cetirizine) **663**
 Zyrtec–D (Cetirizine & Pseudoephedrine) **664**
 Zytiga (Abiraterone) **467**
 Zyvoxid (Linezolid) **366**

Боров вазелин **251**
 Допелхерц актив витамини А–Я с лутеин (ХД) **79**
 ДТК (Adsorbed diphtheria, tetanus toxoid, and pertussis vaccine) **404**
 Имуностол–Смило (ХД) **480**
 Коензим Q₁₀ **167**
 Маоло (ХД) **481**
 Марсианци (ХД) **79**
 Марсианци имуноактив (ХД) **79**
 Марсианци с пребиотици (ХД) **79**
 Мукоплант експекторант с бръшлян **653**
 Мукоплант сироп от теснолист жиловлек **653**
 Натурален витамин D₃ **73**
 Фемимодел форте (ХД) **52**