

## B: 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, фармакодинамиката, 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 (АТС код: B01AA07)

● **Sintrom**<sup>®</sup> (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)<sup>ISI</sup>**

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. Широкоспектърните АБС (тетрациклини, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, флуорохинолони, широкоспектърните бета-лактами) при орално приложение могат да засилят антикоагулантния ефект, защото потискат нормалната чревна микрофлора (*B. fragilis*, *E. coli*), продуцираща витамин К<sub>2</sub>. Ензимните индуктори (фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, амиодарон, хинидин, анаболни и андрогенни стероиди и клофибрат) ускоряват метаболизма на кумариновите антикоагуланти, а ензимните инхибитори (дисулфирам, MAOI, 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 прясно замразена плазма.* **Абсолютни противопоказания:** Бременност, пуерпериум, увреждане на чернодробния паренхим, БН, хеморагични диатези, злокачествена хипертония (систолично артериално налягане >200 mm Hg), язви на СЧТ, малигнени неоплазми с метастази. **Относителни противопоказания:** ЗД, малигнени 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<sub>1/2</sub> 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, diaзоксид\*, 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, гризеофулвин\*, 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, елифизеална калцификация, интраутеринна смърт), неонатални кръвоизливи. *Антагонист на кумариновите антикоагуланти е витамин К. При спешни случаи най-ефективно е вливането на прясно замразена плазма.* Препаратите колестипол\* и холестирамин\* адсорбират варфарин в СЧТ и се използват при неговото предозироване. **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 отворена рана); тежка бъбречна или ЧН; неконтролирана АХ; перикардит, перикарден излив; бактериален ендокардит.

**B01AB** Група на хепарина

**ANTI THROMBIN 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 разваряване 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 aХа IU/0.2 ml, 5000 aХа IU/0.2 ml, 7500 aХа IU/0.3 ml, 10000 aХа IU/0.4 ml, 12500 aХа IU/0.5 ml, 15000 aХа IU/0.6 ml, 18000 aХа IU/0.72 ml и 25000 aХа IU/1 ml (оп. по 1 бр. с игла); инжекционен разтвор 10000 aХа 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:** С.

**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.

**Противопоказание:** Кръвотечения от различен произход, свръхчувствителност към препарата.

#### HEPARIN SODIUM – INN (АТС код: B01AB01)

● **Heparin-Natrium**<sup>®</sup> (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за инжектиране 25 000 IU/5 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Heparinum WZF**<sup>®</sup> (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – инжекционен разтвор 25 000 IU/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Viatromb**<sup>\*</sup> (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, хидролизирателна 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:** С.

**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. тромбектомии) 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 UI/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 UI/kg/h, което за възрастен човек с т.м. около 70 kg възлиза на 1000 UI/h. За постигане на бърз и подходящ антикоагулантен ефект трябва преди инфузията да се въведат венозно 5000 UI хепарин (= 1 ml). ДД хепарин не трябва да превишава 60000 до 80000 UI, 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 UI 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 UI/h. б) При *остра венозна или артериална непроходимост* хепаринът се прилага венозно капково от 400 до 450 UI/kg/24 h през първите 3–5 дни. ДД се разрежда с 1200 ml стерилен физиологичен разтвор. Скоростта на инфузията е 20 ml/min. В следващите дни се преминава към фракционирано венозно инжектиране на хепарин по 100 UI/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 UI хепарин, а след това в продължение на 2–7 дни се прилагат от 20000 до 40000 UI/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 UI 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 влагалища), 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 масажирването е забранено. Лечението продължава до 14 дни. (5) При деца хепаринът се инфузира i.v. отначало в доза 50 UI/kg, последвана от 100 UI/kg на всеки 4 h или 20000 UI/m<sup>2</sup>/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 неутрализират 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  $t_{1/2\beta}$  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 препаратата.

#### СУЛОДЕКСИД – INN (АТС код: B01AB11)

● **Vessel Due F<sup>®</sup>** (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, *флеботипии* 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 препаратата е необходимо регулярно да се контролира коагулограмата.

#### **B01AC** Тромбоцитни антиагреганти (с изключение на хепарин)

- |   |
|---|
| (1) Тромбоцитни COX-1 инхибитори, потискащи синтеза на TxA <sub>2</sub> : Acetysal Cardio <sup>®</sup> , Aspirin Protect <sup>®</sup> , Indobufen*<br>(2) Блокери на ADP-рецептори (тиенопиридини): Cangrelor, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine<br>(3) Инхибитори на GP IIb/IIIa фибриногеновите рецептори (дезинтегрини): Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban<br>(4) Блокери на тромбиновите PAR-1 рецептори: Vorapaxar<br>(5) Простагландининови аналози: Alprostadil (PGE <sub>1</sub> ), Iloprost (PGI <sub>2</sub> ), Selexipag<br>(6) Фосфодиестеразни инхибитори: Cilostazol, Dipyridamole |
|---|

#### ABCSIXIMAB – INN (АТС код: B01AC13)

● **ReoPro<sup>®</sup>** (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 препаратата.

**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<sup>®</sup>** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 150 mg (оп. 30 и 60 бр.).  
● **Acessal Protect<sup>®</sup>** (Химакс Фарма ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. 40 бр.). ● **Acetylin Protect<sup>®</sup>** (Софарма АД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Acetysal Cardio<sup>®</sup>** (Actavis Group PTC ehf.) – стомашно-устойчиви таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 10, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ● **Anopyrin<sup>®</sup>** (Zentiva a.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 Protect Adip Aspetax Protect Adipharm harm®** (Адифарм ЕАД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Aspetin Protect Adipharm®** (Адифарм ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Aspirin Protect® 100** (Байер България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки 100 mg (оп. по 10, 20, 40, 50 и 90 бр.). ● **Axanum\*** (AstraZeneca АВ) – 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 таблетки, съдържащи 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Cardioprin® 100 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **CoroASS® 100 mg** (G.L. Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Thrombo ASS®** (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 100 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). ▲ В ниски ДД от 75–100 до 325 mg ацетилсалициловата киселина проявява *антиагрегантен ефект*, защото свързва ковалентно СОХ в тромбоцитите и инхибира продукцията на ТхА<sub>2</sub>, без да повлиява ендотелната СОХ и синтеза на РG1<sub>2</sub>. Поради липса на ядро тромбоцитите не могат да синтезират нови протеини. Те не могат да заместят необратимо блокираната СОХ чрез нов синтез на ензима и да продължат образуването на тромбоксан 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 препоръчваната 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 дипиридамол. 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 *предозирание – салицилово пиянство* (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.

#### CANGRELOR – 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<sub>12</sub>-рецепторите*, локализирани 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<sub>12</sub>-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<sub>12</sub>-рецепторите или празугрел, след което се преминава хронична терапия с орален антагонист на аденозин дифосфат P2Y<sub>12</sub>-рецепторите.

**Нежелани реакции:** Хематоми (периорбитален, подкожен), кръвотечения (епистаксис, хемоптоя, хематурия, остра БН, менорагия), еихимози, диспнея, понижение 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 транзитори исхемични пристъпи.

#### CILOSTAZOL – INN (АТС код: B01AC23)

● **Cilostazol Sandoz**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – таблетки 100 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Lostrazin**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf) – таблетки 100 mg (оп. по 30, 56 и 60 бр.). ● **Selexol**<sup>®</sup> (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ▲ Представява инхибитор на PDE3 с тромبوцитен 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 тромبوцитни антиагреганта и/или антикоагуланта, нестабилна стенокардия (респ. миокарден инфаркт, коронарна интервенция или хеморагичен инсулт) през последните 6 мес.

#### CLOPIDOGREL – INN (АТС код: B01AC04)

● **Agreta**<sup>\*</sup> (Pharmak Spolka z.o.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 28 и 30 бр.). ● **Clopez**<sup>®</sup> (Alkaloid INT d.o.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Clopidogrel Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel AL**<sup>®</sup> (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Invent Farma**<sup>®</sup> (Invent Farma S.L.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Genericon**<sup>®</sup> (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Clopidogrel GSK**<sup>\*</sup> (ГлаксоСмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Clopidogrel Jenson**<sup>®</sup> (Jenson Pharmaceutical Services Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28, 84 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Medico Uno**<sup>®</sup> (Medico Uno Pharma Kft.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Pentafarma**<sup>®</sup> (West Pharma) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Pfizer**<sup>®</sup> (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 90 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Ratiopharm**<sup>®</sup> (Teva Pharma B.V.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidogrel Romastru**<sup>\*</sup> (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Clopidogrel Stada**<sup>®</sup> (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 84 и 100 бр.). ● **Clopidogrel Vale Pharmaceuticals**<sup>®</sup> (Vale Pharmaceuticals Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Clopidostad**<sup>®</sup> (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **ClopiGamma**<sup>®</sup> (Woerwag Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Clopipeg**<sup>®</sup> (IWA Consulting Aps) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Clopitan**<sup>®</sup> (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Clopix**<sup>®</sup> (Dr. Reddys Lab. UK Ltd.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Cloroden**<sup>®</sup> (Kwizda Pharma GmbH) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Egitromb**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28, 84 и 100 бр.). ● **Glopene**<sup>®</sup> (Софарма АД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 бр.). ● **Grepid**<sup>®</sup> (Pharmathen S.A.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Kaledra**<sup>®</sup> (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 84 и 100 бр.). ● **Lofradylk**<sup>®</sup> (Zaklad Farmaceutyczny Adam Pharma S.A.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **PlaquEx**<sup>®</sup> (Чайкафарма АД) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Platel**<sup>®</sup> (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Plavix**<sup>®</sup> (Sanofi Pharma Bristol-Mayers Squibb) – филм-таблетки 75 mg (оп. 28 бр.). ● **Tessyron**<sup>®</sup> (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tingreks**<sup>®</sup> (JSC Grindeks) – филм-таблетки 75 mg (оп. 28 бр.). ● **Trogan**<sup>®</sup> (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 28 и 84 бр.). ● **Trombex**<sup>®</sup> (Zentiva a.s.) – филм-таблетки 75 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Vatoud**<sup>®</sup> (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 тиенопиридините, към които принадлежи клопидогрел, блокират ADP-рецепторите и намалява тромبوцитната адхезия и агрегация. Максималният ефект на клопидогрела се проявява след 3–7 дни. В сравнение с *ticlopidine* (който е също тиенопиридин) антиагрегантният ефект на клопидогрела се развива по-бързо. По отношение на инхибирането на ADP-индуцираната тромبوцитна 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 мъждане.

**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 препаратите или неговите съставки.

#### CLOPIDOGREL & ACETYLSALICYLIC ACID (АТС 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 ЕМА.* ● **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 (АТС 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®** (Инбютех 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 PGI<sub>2</sub> и на PGD<sub>2</sub> 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 <sup>201</sup>T) 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 коронарите, повишена чувствителност към дипиридамолят.

#### EPTIFIBATIDE – INN (АТС 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 симптомите на остра стенокардия, вкл. тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

**Приложение: (1)** При възрастни ( $\geq 18$  г.) пациенти с *нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец* се препоръчва ептифибатид 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 ептифибатид 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 *слешна или неотложна сърдечна операция* по време на терапията с ептифибатид, венозната инфузия на продукта се прекратява незабавно.

**Взаимодействия:** Ептифибатид 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, AV 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/mm<sup>3</sup>; РТ по-голямо 1,2 пъти в сравнение с контролното или INR  $\geq 2$ ; тежка АХ (артериално налягане над 200/110 mm Hg); КК под 30 ml/min; клинично проявено чернодробно заболяване; комедикация с друг GPIIb/IIIa инхибитор.

#### ILOPROST TROMETAMOL – INN (АТС 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 PGI<sub>2</sub>*. 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, неповлиял се от друга терапия.

**Бременност:** В опити с 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 разреждателя 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 подобрение.

**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. Едновременното 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, нитровазодилатори, молсидомин).

**Нежелани реакции:** Зачервяване на лицето, главоболие, повдигане, повръщане, коремни колики, диария, изпотяване, усещане за топлина и обща слабост; болка в засегнатия крайник, в дъвкателната мускулатура и челюстта, 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 изпотяване, 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 (АТС 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 (АТС код: B01AC27)

● **Upravi**® (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 PG<sub>2</sub> 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 персistirат, ДД трябва да се редуцира до предходната. Най-всioката ДД селексияг, достигната по време на титрирането, е всъщност ПД.

**Взаимодействия:** При клинични изпитвания не наблюдаван повишен риск от кървене при ко-медикация на селексияг с хепарин, кумаринови антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти или хормонални контрацептиви.

**Нежелани реакции:** Анемия, понижениe на хемоглобина; хипертиреоидизъм, понижениe нивата на TSH; отслабване на апетита; хипотензия; назлна 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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторите*, локализиран 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. Антиагрегацията 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 СYP3A4 инхибитори* (кетоконазол, 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 PGI<sub>2</sub>.

**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®** (Correvio 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 предшествашо лечение с тирофибан, повишена чувствителност към препарата.

#### TRIFLUSAL – INN (АТС код: B01AC18)

● **Triofen**<sup>®</sup> (Унифарм АД) – таблетки 300 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Блокер на тромбоцитната COX-1 и инхибира TxA<sub>2</sub>. Блокира фосфодиестеразата, повишава вътреклетъчната концентрация на цАМФ и инхибира мобилизацията на калциевы йони, което потенцира антиагрегантния ефект. Не повлиява биосинтеза на еденогенния антиагрегант PGI<sub>2</sub>.

**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**<sup>®</sup> (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-протейн 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 едновременното 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**<sup>\*</sup> (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 гликопротеинен 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:** С.

**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. калково* в продължение на 30 min още през първия час от началото на ОМИ. Продуктът има t<sub>1/2</sub> 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 – вътремозъчен 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 кръвооросвяване, 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**<sup>®</sup> (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. Пригответните за инжектиране разтвори трябва да се използват *ex tempore*. ▲ Ретеплаза представлява *рекомбинантен активатор на плазминогена*, който катализира разграждането на еденогенния 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, агитация, 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; скорошен (< 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 (АТС 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 (АТС 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 приложени 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 тенектеплазата е по-дългия  $t_{1/2}$  (около 120 min), което значително намалява случаите на реоклузия.* По време на действието на тенектеплазата 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 (АТС 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 едновременното прилагане на дабигатран с хепарин (вкл. нискомолекулни фракции), алтеплаза и дуги тромболитици, GPIIb/IIIa рецепторни блокери (абциксимаб, 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 метабелизира 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 ефлуксията на 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, понижаване на хемоглобина и на хематокрита, постоперативна анемия, тромбоцитопения, повишени нива на чернодробните ензими и креатинина. При *предозиране* на дабигатран се препоръчва хирургична хемостаза или *трансфузия на прясно 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, органично увреждане с хеморагичен риск, спонтанно или медикаментозно хемостазно нарушение, КК < 30 ml/min, повишение 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 коагулационен фактор Ха

### **APIXABAN – INN** (АТС код: B01AF02)

● **Eliquis®** (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** (АТС 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 неклапна предсърдно мъждене с  $\geq 1$  РФ (застойна СН, АХ, възраст  $\geq 75$  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** (АТС 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 на Р-гликопротеина (азолови антимиотици, 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, хемоптое, 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), скорозна 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 черодробно увреждане, бременност, кърмене, деца под 18 г. (поради липса на клинични изследвания), комедикация с мощни инхибитори на СYP3A4 и P-гр.

## **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 PGI<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub>. 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 стъкловидното 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<sub>1/2</sub> 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 бавно 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, анамнеза за гърчове, ДИК, кърмене.

## **B02AB** Протеиназни инхибитори

### **HUMAN $\alpha_1$ -PROTEINASE INHIBITOR ( $\alpha_1$ -antitrypsin) – INN** (АТС код: B02AB02)

● **Respreeza**<sup>®</sup> (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 *прогресивата на белодробен емфизем* у възрастни пациенти с установен дефицит на  $\alpha_1$ -протеиназен инхибитор ( $\alpha_1$ -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**<sup>®</sup> ("Севекс Фарма" ООД) – перорална емулсия 2% във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат 20 k (= 20 mg фитоменадион). ● **Konakion MM**<sup>®</sup> ("Рош България" ЕООД) – разтвор за венозно (вкл. инфузионно) приложение 10 mg/1ml в ампули от тъмно стъкло (оп. 5 бр.). ● **Konakion MM Paediatric**<sup>\*</sup> – разтвор за инжекционно или орално приложение 2 mg/0,2 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Vitamin K<sub>1</sub>**<sup>®</sup> (Адифарм ЕАД) – таблетки 0,1 mg (оп. 20 бр.) е ХД. **USAN:** Phytomenadione. **Vitamin K<sub>1</sub> (фитоменадион)** е мастно разтворим и има растителен произход. Витамин K<sub>2</sub> (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 предозирание на орални антикоагуланти, комедикация с ензимни индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин), продължителна орална терапия с широкоспектърни 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 широкоспектърни АБС; хиповитаминоза K<sub>1</sub>.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение.** ① *Стандартна дозировка.* При тежки или животозастрашаващи кръвоизливи, дължащи се на предозирание на кумаринови антикоагуланти (аценокумарол, варфарин\*), лечението с антикоагуланта 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 десия 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 фитаменадион (респ. 5 до 10 mg). ⑤ Като ХД витамин K<sub>1</sub> 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 – анафилаксия); болка в областта на инжектиране, флебит. При *предозирание* на витамин K<sub>1</sub> у новородени е наблюдаван керникер. **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-хидроксибензоат и др. Съхранява се при температура не по-висока от 28 °C.

**Показания:** За ограничаване и предотвратяване на кръвоизливи на кожата и лигавицата (епистаксис, вкл. травматологичен, кървене 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 тъканно 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 тъканно 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®** (ProFibrix BV) – прах за тъканно 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 °С.*

▲ 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 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.

**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 cm<sup>2</sup>, ориентировъчно се препоръчва Tissucol Kit 0,5; при 8 cm<sup>2</sup> – Tissucol Kit 1; при 16 cm<sup>2</sup> – Tissucol Kit 2 и при 40 cm<sup>2</sup> – 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 cm<sup>2</sup>. 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 вращаща 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 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)

● **Fanhdī®** (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“). ● **Iblīas®** (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 едnodозови 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° С. ▲ Като ко-фактор на фактор IX първата молекула – FVIII:C, е свързана с коагулацията. Тя ускорява активирането на фактор X, превръщайки протромбина в тромбин. При болни от хемофилия тип А действието на FVIII:C е силно намалено, поради което те се нуждаят от субституираща терапия. Втората молекула – FVIII:vWF, е свързана с тромбocитната адхезия и агрегация и също е необходима като заместителна терапия при болни с болест на von Willebrand.

**Показания:** Хемофилия А, 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 (антияло) към фактор VIII, хемолитични реакции (в случай на въвеждане на големи дози кръвогрупово несъвместим фактор VIII), претоварване на кръвообращението. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към биопрепарата.

#### BLOOD COAGULATION FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY (АТС 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 А и В 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 (АТС 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 неефективно или противопоказано; лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (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 *венoзно*. 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** (Kedron 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** (Бакстер България ЕООД) – лиофилизирана субстанция 600 IU за i.v. приложение във флакони плюс 5 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Immunine® 1200** (Бакстер 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 UI 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 UI. Активността на фактор IX в плазмата се изразява в проценти спрямо нормалната човешка плазма или в UI по отношение на Международния стандарт за фактор IX в плазмата. **Дозата на фактор IX в UI** 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 кръвене 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 кръвене. 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  $\leq 4$

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  $\pm 5$  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 (АТС 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° С. Представява rFVIIIc.

**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 (АТС 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 активират 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  $\leq 10$  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 уропатия, хематурия, бъбречни колики, умора. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция (FIX или Fc домейна).

#### EPTACOG ALFA (activated) – INN (АТС 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° С. ▼ 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 еptacog alfa. NovoSeven превръща фактор X в активирани фактор X (FXa), който на свой ред превръща протромбина в тромбин. Тромбинът води до активирани 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 – атакия, мозъчно-съдови нарушения (много рядко – мозъчен инсулт), стенокардия, сърдечна аритмия, много рядко – ОМИ, кожни обриви, повишаване на серумните нива на аминотрансферазите, алкалната фосфатаза, лакатдехидрогеназата 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<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup> 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.<sup>®</sup> 500 IU** (Kedrion 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.

#### **MOROSTOCOG 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° С. Има активността на Ocostog 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®** (Baxalta 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° С.

**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.

#### **OOSTOCOG 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 °С. 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 препаратите 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 = 2 x приложените IU (в % от нормата) т.м. (kg)**

За продължителна профилактика на пациенти с тежка форма на хемофилия А Октаго алфа се прилага от 20 до 60 IU/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. В5).

**Таблица В5.** 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>i.v.</i> 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** (АТС 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 кървене 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** (АТС код: B02BD14)

● **Obizur®** (Baxalata 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.

## **TUROCTOCOG 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 Spółdzielnia 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 кървящи повърхности (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 желязните 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 засилена, 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 утрявя, 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 железни препарати продължава 30 дни след нормализиране стойностите на хемоглобина, за да се възстановят железните 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 железни препарати и приемането на посочените по-горе *храни* и лекарства не трябва да е по-кратък от 3 h.

#### FERROUS SULFATE – INN (АТС код: B03AA07)

● **Ferro-Gradumet**<sup>®</sup> (Teofarma s.r.l.-via Fil Cervi) – таблетки 325 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). В 1 таблетка има 105 mg Fe<sup>2+</sup>. ● **Tardyferon**<sup>\*</sup> (Pierre Fabre Medicament) – таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ▼ Ferro-Gradumet има *депо-ефект*, защото съдържа *порьозен носител*, който освобождава постепенно железните йони. С това е свързан и намаленият дразнещ ефект върху стомашната лигавица. Освобождаването на желязото от таблетките Tardyferon<sup>\*</sup> 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:** А.

**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 железните 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<sup>\*</sup>, колестипол<sup>\*</sup>) 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, хиперацитидет, 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**<sup>®</sup> (АТС код: B03AE00) (Lab. Innotech Int) – перорален разтвор в ампули по 10 ml (оп. 20 бр.), съдържащи под форма на глюконат 50 mg Fe<sup>2+</sup>, 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 (АТС код: B03AB05)

● **Maltofer**<sup>®</sup> (Vifor France SA) – сироп 1% 150 ml (оп. 1 бр.). В 1 ml от разтвора (= 20 κ) има 10 mg Fe<sup>3+</sup> под форма на железен (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 железните депа (табл. B6).

Таблица B6. 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 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: В03АВ10)

● **Feracru®** (Iron Therapeutics Ltd) – капсули, съдържащи 30 mg  $Fe^{3+}$  (оп. 56 бр.).

**Показания:** Желязодефицитна анемия при възрастни с възпалително заболяване на червата.

**Приложение:** Препоръчваната 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 хемотрансуфузии.

#### FERRIC PROTEINSUCCINATE (АТС код: В03АВ09)

● **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.

### **В03АС** Препарати на тривалентното желязо за парентерално приложение

**COSMOFER®** (АТС код: В03АС06) (Pharmacosomes 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 изледване 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. Анафилактоидните 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 разтворите се инфузират 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. ПҚД) 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, кръвене, образуване на стерилни абсцеси, тъканна некроза, болка). **Противопоказания:** вж. Diafer.

**DIAFER®** (АТС код: В03АС00) (Pharmacosmos A/S) – инжекционни разтвори съответно 50 mg Fe<sup>3+</sup>/1 ml и 100 mg Fe<sup>3+</sup>/2 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.). Представява *ферризомалтозид 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 ферризомалтозид 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: В03АС01) (Viofor France SA) – инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 50 mg Fe<sup>3+</sup>/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: В03АС00) (Фармалог ЕООД) – инжекционен разтвор 100 mg Fe<sup>3+</sup>/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, серумно 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 разрежда 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: В03АС06) (Pharmacosmos A/S) – инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 100 mg Fe<sup>3+</sup>/ml в стъклени флакони или ампули по 1, 2, 5 и 10 ml (оп. по 5 и 10 бр.). Съдържа Fe<sup>3+</sup> 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), РА в остра фаза, декомпенсирана чернодробна цироза, хепатит.

### **B03AD** Желязо в комбинация с фолиева киселина

#### **FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX & FOLIC ACID** (ATC код: B03AD04)

● **Maltofer fol®** (Vifor France SA) – таблетки за дъвчене (оп. 30 бр.), съдържащи по 100 mg тривалентно желязо (Fe<sup>3+</sup>) под формата на ферихидроксиполималтозат 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 железните депа. Прецизното определяне на продължителността на лечението е свързано с отчитане на плазменото съдържание на хемоглобин и т.м. на пациентките.

**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, konstипация/диария), тъмно оцветяване на фекалиите. **Противопоказания:** Пренатоварване на организма с желязо, смущения в неговото усвояване, мегалобластна анемия с недостиг на цианкобаламин). Относително противопоказаня са анемиите, съпровождащи инфекциозни или малигнни заболявания (поради това че желязото се намира в нейонизирано състояние).

**FERRO-FOLGAMMA NEO®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 37 mg Fe<sup>2+</sup> 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®** (ATC код: B03AD03) (Woerwag Pharma GmbH & Co. KG) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 114 mg феросулфат 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 желязодефицитните 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 железните 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 понижавя 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, еозофарингеални лезии, бронхоспазм. **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 Fe<sup>2+</sup>) 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 – дивалентното 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 йонообменни 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 Fe<sup>2+</sup> 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.

### **В03АЕ Желязо в други комбинации**

#### **FERROUS FUMARATE & ASCORBIC ACID (АТС код: В03АЕ10)**

● **Sorbifer Durules®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи в порьозна матрица 320 mg *железен фумарат*, съответстващ на 100 mg Fe<sup>2+</sup> (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 концентрации 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 (АТС код: В03АЕ01)**

● **Ferro-folgamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – капсули, съдържащи 37 mg Fe<sup>2+</sup>, 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 В<sub>12</sub>) 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 В<sub>12</sub>, 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 В<sub>12</sub>. 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 резорбцията на фолиева киселина намалява при комедикация с някои АЕЛ (фенитоин, фенобарбитал, примидон\*, карбамазепин, валпроати), сулфонамиди, хормонални контрацептиви, фолиеви антагонисти (метотрексат, пириметамин\*, триметоприм).

**НЛР, свързани със съдържанието на желязо:** Конституция, 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 В<sub>12</sub>:** 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 хемолитиза, сидероахрестични анемии, анемии вследствие хронична оловна интоксикация, таласемия; мегалобластна анемия.

### **V03B** Цианокобаламин и фолиева киселина

#### **V03BA** Цианокобаламин и аналози

##### **CYANOCOBALAMIN – INN** (АТС код: V03BA01)

● **Vitamin B<sub>12</sub>** (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 100, 250, 500 и 1000 mcg в ампули (оп. по 10 и 100 бр.).  
▼ Витамин B<sub>12</sub> има t<sub>1/2</sub> 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 B<sub>12</sub> 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-тетрахидрофлат дехидрогеназа, което води до вторичен недоимък на фолиева киселина и развитие на мегалобластна анемия. Освен поради намален внос с храната хиповитаминоза B<sub>12</sub> може да се развие още след резекция на стомаха и илеума, при дисбактериоза (предизвикана от широкоспектърни АБС), паразитоза (свързана най-често с *Diphyllobotrium 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 B<sub>12</sub> 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, постинфекциозните дистрофии у новородени и недоносени деца (в комбинация с фолиева киселина), хепатит, цирроза на черния дроб, полиневрити, радикулити, невралгия на п. *trigeminius*, диабетична невропатия, мигрена, *delirium tremens*, *tic douloureux*, МС, енцефаломиелит, фуникуларна миелоза, полиомиелит, болест на Даун; в дерматологията при херпетиформен 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 B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> (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 п. *opticus*, повишена чувствителност към цианокобаламин и кобалт.

### **V03BB** Фолиева киселина и деривати

##### **FOLIC ACID – INN** (АТС код: V03BB01)

● **Folic acid ESP Pharma**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 5 mg (оп. по 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Folic acid Sopharma**<sup>®</sup> (Софарма АД) – таблетки 5 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Neopholic**<sup>®</sup> (Neopharm) – таблетки 0,4 mg (оп. 90 бр.). ▲ Фолиевата киселина (**Vitamin B<sub>9</sub>**) е изградена от ПАБК, птеридин и глутаминова киселина. Нейната *активна форма* – *тетрахидрофолиева (фолинова) киселина*, участва като **коензим (CoF)** в пренасянето на т. нар. С<sub>1</sub>-тела – СНО–, СН<sub>2</sub>ОН 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, *malabsorption* 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 ъ 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 предозирание.

**Рискова категория за кърмене:** L1.

**Приложение:** При *макроцитни анемии* (пернициозна и др.), фолиевата киселина се прилага орално, като често се комбинира с витамин В<sub>12</sub>. За деца над > 4 г. и възрастни ДД е 0,4 mg, за деца < 4 г. ДД е до 0,3 mg. При *malabsorption синдром и дефицит на ензима деконюгаза 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

#### **DARBЕРОЕТИН 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.). *Darbeoetin alfa* е Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С, 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 °С. ▼ При пациенти с ХБН *Darbeoetin alfa*, приложен i.v., има  $t_{1/2\beta}$  21 h, Vd при Css е приблизително равен на плазменния 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 *Darbeoetin 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. *Darbeoetin alfa* се отличава с *повишено вънлекхидратно съдържание в сравнение с r-HuEPO*. Затова плазмените концентрации на *Darbeoetin 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. ▲ *Darbeoetin 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 еритропоетините 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 препаратите не трябва да се променя по-често от 1 път на 4 седмици. Ако плазмените нива на хемоглобина 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 хемоглобина се понижат до 13 g/dl (8,1 mmol/l); след това отново се започва терапия с препаратите 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 хемоглобина  $\leq 11$  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 хемоглобина 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.

#### ЕРОЕТИН 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. Eprex 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 Eprex 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 Eprex в доза 50 IU/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 желаните отговор дозата трябва да се титрира за поддържане на хематокрита между 30–35%. Железният статус трябва да бъде определен 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. Необходимото количество кръв се събира и съхранява за автоложна трансфузия, ако стойностите на хематокрита са  $\geq$  33%, а на хемоглобина  $\geq$  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 – грипозни 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, малигнена 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:** Свърхчувствителност към гликопротеини, неконтролирана АХ, бременност, кърмене, деца < 2 г.; спортисти.

#### ЕРОЕТИН БЕТА – 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 Resco-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 г-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. калциеведефициент 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 ендогенен 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 IU/kg седмично	3 x 20 IU/kg седмично или 7 x 10 IU/kg седмично
При нарастване на хематокрита с < 0,5% за седмица дозата се повишава след четвъртата седмица с:	3 x 80 IU/kg седмично	3 x 40 IU/kg седмично или 7 x 20 IU/kg седмично
При нарастване на хематокрита с < 0,5% за седмица дозата се увеличава ежемесечно с:	20 IU/kg седмично (макс. 3 x 240 IU)	20 IU/kg седмично (макс. 3 x 240 IU или 7 x 100 IU)
При нарастване на хематокрита с повече от 4% за период от 2 седмици дозата се намалява с 20 IU/kg.		

При лечение на други категории пациенти (деца, онкоболни, HIV-носителите) 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: В03ХА01)

● **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) Препоръчваната 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. Препоръчваната 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: В05АА01)

● **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% – ВВ** (Бул-Био – НЦЗГБ 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%** (Kedrion S.p.A.) – инфузионен разтвор в стъклени флакони по 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Албумин-съдържащите биопродукти са кръвозаместващи препарати с колоидосмотично 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), хипопротеинемии, 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 хипопротеинемия 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, бронхоспазъм, 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 плазменният обем се увеличава. Това на свой ред води до повишаване на венозното и артериалното налягане, ударния обем на сърцето и тъкната 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.). ● **Hemohep® 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 съдържа 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.). ● **Aminoplasmal E®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор от 5% и 10% по 500 ml (оп. по 10 бр.). ● **Aminoplasmal HEPA®** (B. Braun Melsungen AG) – инфузионен разтвор 10% 500 ml (оп. 10 бр.). ● **Aminoplasmal 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. Aminoplasmal HEPA е показан при чернодробна енцефалопатия.

**Приложение:** Разтворите аминоклазмал се инфузират чрез *перфузионна помпа* през централен венозен катетър. Препоръчаните ДД за *възрастни* с т. м. 70 kg са: *Aminoplasmal E 5%* – 40 ml/kg при скорост на вливане 2 ml/kg/h; *Aminoplasmal E 10%* – 20 ml/kg при скорост на вливане 1 ml/kg/h; *Aminoplasmal HEPA* – 10 ml/kg при скорост на вливане 1 ml/kg/h (= 25 κ/min); *Aminoplasmal SE-5* – до 30 ml/kg при скорост на вливане до 2 ml/kg/h; *Aminoplasmal SE-10* – до 20 ml/kg при скорост на вливане до 1 ml/kg/h.

*Aminoplasmal 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 аминоклазмал *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 предозирание 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 хемодифузионна 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 маслиново 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 *маслиново 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*. Подобреното 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 *предозирание* са наблюдавани: фебрилитет, нестабилна хемодинамика, гадене, болков синдром, нарушения в чернодробната функция, хепато- и спленомегалия, хемостазни нарушения, хиперлипидемия, алергични реакции. В случай на предозирание 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 въвеждат *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 min – 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 *предозирание* на Lipovenoes 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®** (АТС 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 °С. 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 (АТС 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% *интралипид* 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% *интралипид* 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 °С на защитено от светлина място. Не трябва да се замръзват.

**Показания:** Парентерално хранене при дефицит на есенциални мастни киселини.

**Приложение:** Водно-маслената емулсия Интралипид 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 лактатдеhidрогеназата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност 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 (АТС 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 °С 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 противопоказание 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 средновеижни 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 веижни 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) – многопластов 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, а pH е 6.

**Показания:** За парентерално хранене, когато оралното или ентэралното 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) – многопластов 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 ентэралното 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: Хиперволемиа, 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 хемодиалитация. 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. В9).

Таблица В9. 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
<b>Общ обем на трикамерния сак и състав на лекарствените вещества</b>	<b>2566 ml (оп. по 1 и 2 бр.)</b>	<b>2053 ml (оп. по 1 и 2 бр.)</b>	<b>1540 ml (оп. по 1 и 4 бр.)</b>	<b>1026 ml (оп. по 1 и 4 бр.)</b>
Аминокиселини	85 g	68 g	51 g	34 g
Азот	13.5 g	10.8 g	8.1 g	5.4 g
Въглеhidрати (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/kg вода (1060 mosm/l), а pH е около 5,6. Опаковката се състои от многокамерен вътрешен полипропиленов контейнер (сак) и допълнителен обвивач сак. Контейнерът е разделен на три камери посредством залепване на стените му (под форма на разделителни прегради). Между вътрешния контейнер и обвивачия (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 ентeралното 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
Масна емулсия (Intralipid 20%)	425 ml	340 ml	255 ml
<b>Общ обем на трикамерния сак и състав на лекарствените вещества</b>	<b>2400 ml (оп. по 1 и 2 бр.)</b>	<b>1920 ml (оп. по 1 и 2 бр.)</b>	<b>1440 ml (оп. по 1 и 4 бр.)</b>
Аминокиселини	57 g	47 g	34 g
Азот	9 g	9,2 g	5,4 g
Въглехидрати (глюкоза)	162 g	130 g	97 g
Маси (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 рН 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 масна (липидна) емулсия от пречистено соево масло.

**Показания:** Парентерално хранене на възрастни и деца над 2 г., при които оралното или ентэралното хранене е невъзможно или е противопоказано.

**Приложение:** След разлепване на разделителните прегради и смесване на разтворите от трите камери, физичната и химичната стабилност на получената емулсия е 24 h при температура 25 °С. 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 протеинова 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 тромбофлебитният 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; тромбофлебит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към яйчен или соев протеин; тежка хиперлипидемия, ЧН или нарушения в коагулацията; вродени аномалии в аминокиселинния метаболизъм; тежка БН без възможност за хемодифiltrация или диализа; шок; хипергликемия, изискваща повече от 6 U/l инсулин/h, патологично повишени серумни концентрации на някои от включените в Kabiven peripheral електролити; *общи 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, хиперосмолярна кома), новородени и деца под 2 г.

**NUTRIFLEX LIPID 34/64 PERI®** (АТС 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®** (АТС 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®** (АТС 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 ентералното 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 сака 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 сака. 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, гръдния 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 постаргесионен синдром, декомпенсиран ЗД, кома с неизяснена етиология, ацидоза), хипергликемия, неповлияваща се от инсулин в доза до 6 U/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, фасъчено масло или коя да е от съставките.

**NUTRIFLEX LIPID PLUS\*** (АТС 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 ентэралното 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®** (АТС 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 ентэралното 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®** (АТС код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

**NUTRIFLEX OMEGA 56/144 SPECIAL®** (АТС код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

**NUTRIFLEX OMEGA PERI®** (АТС код: B05BA10) (B. Braun Melsungen AG) – емулсия за венозна инфузия 2500 ml (оп. по 5 бр.).

**NUTRIFLEX PERI®** (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 ентэралното хранене са невъзможни, недостатъчни или противопоказани.

**Приложение:** Разтворът се прилага под форма на непрекъсната инфузия през периферна вена. *Двукламерните 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*. Масните 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 ентералното 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 обеми 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 ентералното 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 E е следният: есенциални амонокиселини/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 E се получава *млекоподобна инфузионна емулсия* (табл. В11).

**Таблица В11.** Състав и калории на крайната (инфузионната) емулсия на OliClinomel № 4-550 E

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 E 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 E 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 E 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 E съдържа електролити, но не съдържа витамини и микроелементи. Към OliClinomel № 4-550 E 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 псевдоаглутинация. Липидите, съдържащи се в препарата, могат да повлияят определни клинично-лабораторни показатели (билирубин, лататдехидрогеназа, кислородна наситеност, 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.

**Противопоказание:** 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 хемодиазис 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 принципни 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 kkal, осмоларитета 1300 mosmol/l и рН 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 kkal, осмоларитета 850 mosmol/l и рН 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**<sup>®</sup> (B. Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия в бутилки от 500 и 1000 ml (оп. по 10 бр.).  
● **Ringer Lactate Baxter**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 остриите 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, АТ<sub>1</sub> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (Baxter d.o.o.) – разтвор за i.v. инфузия по 500 и 1000 ml (оп. по 1 бр.). ● **Ringer Biopharm**<sup>®</sup> (Биофарм Инженеринг АД) – разтвор за i.v. инфузия по 100, 250, 500 и 1000 ml в пропиленови сакове (оп. по 1 бр.). ● **Ringer Braun**<sup>®</sup> (Braun Melsungen AG) – разтвор за i.v. инфузия по 500 и 1000 ml (оп. по 10 бр.). Представява 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<sup>+</sup>, 4 mmol K<sup>+</sup>, 2,5 mmol Ca<sup>2+</sup> и 156 mmol Cl<sup>-</sup>.

**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<sup>+</sup> 30 mmol/l, K<sup>+</sup> 5 mmol/l, Cl<sup>-</sup> 35 mmol/l и CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> 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. ▲ Представява 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, острите отравяния (с барбитурати, салицилати, бромиди и други лекарства, екскретиращи 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 вътречерепна 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. В12 е даден състава на трите вида глюкозно-електролитни разтвори.

Таблица В12. Качествен и количествен състав на 1000 ml Dianeal PD4

	Dianeal PD4 Glucose 1,36%	Dianeal PD4 Glucose 2,27%	Dianeal PD4 Glucose 3,86%
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 коекструирани 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 Propyflex® 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, калциум хлорид 184 mg, магнезиев хлорид 51 mg, натриев лактат 4480 mg и натриев хлорид 5380 mg. Nutrinelal PD4 е показан за лечение на малнутриция (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 разтвор 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 рН 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 рН 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 буферизиран 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 Sopharama**<sup>®</sup> (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 антитоксичната функция на черния дроб.

**Показания:** Изотоничните водни разтвори на глюкоза (5%) се използват като разредител 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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<sup>+</sup> 1 mmol/l и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1 mmol/l.

**Показания:** За коригиране рН на кръвта при *метаболитна ацидоза*; за алкализирание 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 метаболитната ацидоза, се изчислява по следната формула: количество разтвор (ml) = BE x kg BW x 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:** Метаболитна алкалоза, хипокалиемия, отоци на краката. **Противопоказания:** Хипернатриемия, хипокалиемия, алкалоза.

**SODIUM CHLORIDE – INN** (АТС кодове: B05XA03, B05CB01 и V07AB00)

● **Natrii chloridum Biopharm**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> («Чайкафарма» АД) –

инжекционен разтвор 0,9% 10 ml в ампули (оп. по 1 и 100 бр.). ● **Serum Physiologicum**<sup>®</sup> («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, миалгии, диария, възбуда, делир, нарушения в съзнанието. При предозиране вливането на разтвора 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 метаболитна 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 амонияка, 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 B<sub>5</sub>) 16.15 mg, биотин (витамин B<sub>7</sub>) 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 B<sub>6</sub>) може да отслаби ефективността на леводопа, 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 B<sub>1</sub>), 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

**АСЕТАТЕ 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 <sup>+</sup>	129.25	129.25
K <sup>+</sup>	1.50	1.50
Mg <sup>2+</sup>	0.49	0.98
Ca <sup>2+</sup>	0.60	1.20
Cl <sup>-</sup>	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.

**Възможното развитие:** 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.

**АСЕТАТЕ HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-2®** (АТС 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 остеодинтрофия.

**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

Ионен състав	mmol/1000 ml	mEq/1000 ml
Na <sup>+</sup>	135.92	135.92
K <sup>+</sup>	2.00	2.00
Mg <sup>2+</sup>	0.75	1.50
Ca <sup>2+</sup>	1.75	3.50
Cl <sup>-</sup>	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 (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 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<sup>+</sup> в работния разтвор – 2 mmol/l, в сравнение с CHD-3; повишена чувствителност към ацетатния анион.

**АСЕТАТЕ HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-3®** (АТС 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

Ионен състав	Mmol/1000 ml	mEq/1000 ml
Na <sup>+</sup>	134.55–141.45	134.55–141.45
K <sup>+</sup>	2.85–3.15	2.85–3.15
Mg <sup>2+</sup>	0,71–0,79	1,42–1,58
Ca <sup>2+</sup>	1.66–1.84	3.32–3.68
Cl <sup>-</sup>	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.

**АСЕТАТЕ HEMODIALYSIS CONCENTRATE – CHD-4®** (АТС 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 <sup>+</sup>	138,00
K <sup>+</sup>	3,0

Ca <sup>2+</sup>	1,75
Mg <sup>2+</sup>	0,65
Cl <sup>-</sup>	108,1
Ацетатни йони	38,00

Осмоларитетът на работния разтвор е 285 mOsm/L, а рН 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 <sup>+</sup>	82.89	3605.51
K <sup>+</sup>	2.74	70.07
Mg <sup>2+</sup>	0.42	17.27
Ca <sup>2+</sup>	2.46	61.38
Cl <sup>-</sup>	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 рН 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 остеодинтрофия 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 <sup>+</sup>	84.50	3675.54
K <sup>+</sup>	4.10	104.86
Mg <sup>2+</sup>	0.42	17.28
Ca <sup>2+</sup>	2.10	52.40
Cl <sup>-</sup>	139.00	3920.68
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	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-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 с осмоларитет 286 mOsm/l и pH 7–7,4. Времетраенето на една хемодиализна процедура е 4 h.

**Взаимодействия:** Абнормната корекция на алкалоксиселинното 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

Иони	g/1000 ml	mmol/1000 ml
Na <sup>+</sup>	84.50	3675.54
K <sup>+</sup>	4.10	104.86
Mg <sup>2+</sup>	0.42	17.28
Ca <sup>2+</sup>	2.46	61.38
Cl <sup>-</sup>	139.00	3920.68
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	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 алкалоксиселинното 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-вносящи 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

Иони	g/1000 ml
Sodium chloride	214,8
Potassium chloride	7,82
Calcium chloride 6H <sub>2</sub> O	13,45
Magnesium chloride 6H <sub>2</sub> O	5,44
Acetic acid glacial	4,21
Glucosa H <sub>2</sub> 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 <sup>+</sup>	23,00	1000,00
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	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

**ВІPHOZYL®** (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 водороден 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 рН 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 чупец или 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 водороден 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** (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: 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.

**REGIOCIТ®** (АТС 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 рН 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 йонизиран 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 хемодиализация. 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®** (АТС код: B06AC01) (CSL Behring GmbH) – прах за приготвяне на инжекционен и инфузионен разтвор 500 IU, съдържащ човешки С1-естеразен инхибитор в стъклен флакон (оп. 1 бр. с 10 ml вода за инжекции в стъклен флакон със стерилен набор за разваряне 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.