

C: СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА (CARDIOVASCULAR SYSTEM)

C01] ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

☞ **Терапевтичната стратегия при застойна СН** цели намаляване на пред- и следнатоварването на сърцето и повишаване на възможностите за неговото контрахиране. Това се постига главно с помощта на АСЕ инхибитори, СГ, бета- и алфа-блокери, диуретици, органични нитрати, метаболотропни кардиопротектори и др.

C01A Сърдечни гликозиди

C01AA Дигиталисови гликозиди и техни производни

DIGOXIN – INN (АТС код: C01AA05)

● **Digoxin Richter®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 0,25 mg във флакон (оп. 50 бр.). ● **Digoxin Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 0,5 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки 0,25 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ▼ Дигоксинът е вторичен видово специфичен карденолид, изолиран от листата на *D. lanata*, с орална бионаличност 70±13%, СПП 25±5%, $t_{1/2}$ 39±13 h (при анурия – до 110 h), уринна екскреция в непроменен вид 60±11% и ТПК от 0,9 до 1,5 ng/ml. ▲ Като СГ дигоксинът блокира извънклетъчната субединица на мембранната магнезий-зависима K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатаза и намалява ефлукса на Na^+ и инфлукса на K^+ в кардиомиоцитите. Вътреклетъчната концентрация на натриеви йони се повишава, а тази на калиеви се понижава. Повишеното вътреклетъчно ниво на натриевите йони предизвиква освобождаване на калций от цистерните на ендоплазматичния ретикулум. Повишава се вътреклетъчната концентрация на свободни калциеви йони, които съкращават тропонин С и деблокират свързващите места на актина с миозина. Увеличава се силата и скоростта (dp/dt max) на сърдечните контракции и те стават по-кратки. За разлика от други лекарства кислородът в миокарда се използва по-икономично. Дигоксинът проявява по-силен *положителен инотропен ефект и сравнително по-слаб положително батмотропен ефект и отрицателен хроно- и дромотропен ефект. Увеличава диурезата*. При орално приложение кардиоинотропният му ефект се развива след 2–3 h, достига максимум след 4–6 h и се изчерпва след 6–8 h. При i.v. въвеждане той се проявява след 15–20 s и достига максимум след 2–3 h. Дигоксинът е едно от най-ефикасните средства за лечение на *предсърдно трептене*. Предизвиканото от него повишаване на вагусовата активност може да превърне предсърдното трептене в мъждене. Това се счита за успешен лечебен резултат, защото честотата на камерните съкращения по-лесно се контролира при предсърдно мъждене, отколкото при предсърдно трептене. Често при прекъсване приемането на дигоксин настъпва възстановяване на синусовия ритъм, но ако това не се получи, той трябва да се прилагат в комбинация с хинидин или прокаинамид*. Поради положителния си батмотропен ефект дигоксинът е противопоказан при камерни аритмии, защото може да превърне камерната тахикардия в камерно мъждене.

Показания: СН I–III ст., предсърдно трептене и мъждене, SV пароксизмална тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За *бързо насищане* при възрастни болни с НБФ насищащата доза дигоксин е от 8 до 12 mcg/kg венозно, разделена на 2–3 еднакви ЕД през 8 h, а ПД е от 125 до 500 mcg/24 h орално, приета наведнъж. При болни с БН насищащата доза е от 5 до 8 mcg/kg венозно, разделена на три ЕД през 8 h, а ПД се съобразява със степента на БН. Преди венозно инжектиране съдържимото на една ампула дигоксин се разрежда с 20 ml стерилен физиологичен разтвор или 5% глюкоза. *Оралната насищаща доза при болни < 65 г. с НБФ* е 1 до 2 mg, но при БН, хипокалиемия, ОМИ, белодробна недостатъчност или ПНВ тя е 0,25 до 0,5 mg. Умерено бързо орално насищане се постига с 0,25 mg/8 h дигоксин преди хранене в продължение на 2–3 дни. Бавно насищане се получава с 0,25 до 0,5 mg/24 h орално в продължение на 7–10 дни. Оралната ПД дигоксин при повечето болни е 0,25 mg/24 h. При някои пациенти тя варира от 0,125 до 0,375 mg/24 h.

При *недоносени и доносени новородени* и деца с УБФ или с миокардит насищащата доза дигоксин р.о. (i.v.) е 30–50 mcg/kg/24 h, а ПД представлява 10–20% от нея. За *деца от 5 седмици до 2 г.* насищащата доза е 60 до 80 mcg/kg/24 h р.о. и 30–40 mcg/kg/24 h (i.v.). ПД представлява 20–30% от насищащата орална доза. При *деца над 2 г.* насищащата доза варира от 40 до 60 mcg/kg/24 h р.о. и от 20 до 40 mcg/kg/24 h (i.v.). ПД представлява 20–30% от насищащата орална доза.

Взаимодействия: Хинидинът намалява уринната екскреция на дигоксин и повишава неговите плазмени концентрации. При ДД 1 g р.о. хинидин плазменото ниво на дигоксин може да се увеличи 2,5 пъти. Препаратите индометацин, алпрозолам, спиронолактон, верапамил, амиодарон, пропafenон и итраконазол също повишават плазмените му нива. Калий-изчерпващите диуретици и калций-съдържащите препарати засилват терапевтичните и токсичните ефекти на дигоксин. ГКС увеличават неговата токсичност. Комедикацията с калциеви антагонисти увеличава риска от развитие на AV блок. Едновременното приложение на дигоксин със суксаметоний или адреномиметици може да предизвика поява на сърдечни аритмии. Антиацидите и ионообменните смоли (холестирамин*, колестипол*) нарушават резорбцията на дигоксин. Паратиреоидните препарати и холекалциферолът увеличават нивото на калция в кръвта и могат да повишат чувствителността на миокарда към дигоксин. Действието на дигоксина се усилва при хипокалиемия, тиреотоксикоза, хиперкалциемия. Повишен риск от дигиталисова интоксикация съществува още при едновременно

лечение с резерпин, адреномиметици (вкл. бронхоселективни), калциеви препарати, пациенти с тиреотоксикоза и др. При *магнезиев дефицит* (който се наблюдава при диабетична кетоацидоза, чернодробна цироза, алкохолизъм, хипопаратиреоидизъм, панкреатит, белтъчен недоимък, тетания, диуретична терапия, хипералдостеронизъм, бременност) се засилват действието и токсичността на СГ. При едновременно прилагане на СГ и β -блокери рискът от AV блок се повишава, докато при комбинирането им с фениитоин не настъпват проводни нарушения. При *калиев дефицит* (който се наблюдава при свръхпродукция или предозиране на ГКС, продължителна терапия с повечето диуретици или с очистителни лекарства, лечение на диабетична кома с глюкоза и инсулин, вливане на бедни на K^+ инфузионни разтвори) се засилва аритмогенната активност на СГ. При *хиперкалиемия* (която се наблюдава по-рядко, главно при лечение със спиронолактон, при пациенти с надбъбречна или БН, хемолиза, пневмония, плеврит, вливане на големи количества K^+ с инфузионни разтвори и други калиеви препарати) терапевтичният ефект и токсичността на СГ отслабват.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, повръщане, диария; главоболие, отпадналост, безпокойство, тремор, афазия, депресия, халюцинации; зрителни нарушения; бигеминия, тригеминия, политопни камерни екстрасистоли, камерно мъждене, предсърдна тахикардия с AV блок, нодален ритъм, синусова брадикардия, високостепенни проводни нарушения до пълен AV блок; сърбеж, уртикария, обриви; при продължително приемане – тромбозитопения и гинекомастия. При плазмени концентрации $> 1,7$ nmol/ml дигоксинът предизвиква *аритмии* при 10% от пациентите, а при концентрации от 2,5 до 3,3 ng/ml – при 50–90%. При деца ранни симптоми на НЛР, предизвикани от дигоксин, са намаляване на сърдечната честота под обичайната за възрастта и появата на екстрасистоли. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към дигоксин или други СГ; СН при хипертрофична кардиомиопатия със субаортна стеноза; ОМИ през първите 1–2 денонощия; високостепенна синусова брадикардия под 45–50 удара/мин (най-често срещана при синдрома на болния синусов възел); AV-блок II–III степен; високостепенна хипокалиемия; повишена камерна възбудимост (поради риск от камерно мъждене); чести, политопни групирани и ранни камерни екстрасистоли и пристъпи на камерна тахикардия, камерно мъждене или камерно трептене; предсърдно мъждене, протичащо с деформирани и разширени QRS комплекси; хиперкалциемия, комедикация с калциеви препарати.

METILDIGOXIN – INN (АТС код: C01AA08)

● **Lanitop**[®] (Рош България ЕООД) – таблетки 0,1 mg (оп. 30 бр.). ▼ Метилдигоксин е *полусинтетично производно на дигоксина* с по-бърза и по-пълна чревна резорбция (90–95%). Не се метаболизира. Има Vd 920 литра, СПП 20–30% и ТПК 0,5–2 ng/ml. От приетия орално препарат след 24 h в непроменен вид се излъчва 35% от приложената доза. Кумулативният ефект на метилдигоксин е равен на този на дигоксин и е много по-слаб в сравнение с дигитоксин. ▲ Метилдигоксин има *положителен кардиоинотропен ефект*, което се дължи на блокиране на мембранната магнезиев-зависима K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатаза. Той се проявява след 1,5–3 h и достига максимум след 3–6 h.

Показания: ХСН, тахисистолична форма на предсърдно мъждене, пароксизмална надкамерна тахикардия.

Приложение: Препоръчаната ДД метилдигоксин за *бързо дигитализиране* (напр. при остра СН) е 0,6 mg (респ. 2 таблетки 3 пъти на ден) в продължение на 2 дни. Препоръчаната ДД метилдигоксин за *умерено бързо дигитализиране* е 0,3 mg (респ. 1 таблетка/8 h) в продължение на 3 дни. В случай на повишени метилдигоксинови нужди ДД е 0,4 mg (респ. 2 таблетки/12 h) в продължение на 72 h. За *продължителна кардиотонична терапия при възрастни* метилдигоксин се прилага орално по 0,1 mg през 8–12 h. При ПНВ с изразена коронаросклероза, за да се избегнат НЛР, се използва ДД 50–100 mcg. При УБФ се използват по-ниски ДД дигоксин, в зависимост от КК.

Взаимодействия: Действието на метилдигоксин се потенцира от калций (особено въведен венозно), диуретици, лаксативни лекарства, някои антибиотици (пеницилини, амфотерицин В*, тетрациклини, кларитромицин), ГКС, АКТН, салицилати, калциеви антагонисти, ТЦА, адреномиметици, аминофилин и други фосфодиестеразни инхибитори.

Нежелани реакции: Камерна екстрасистолия, брадикардия, AV блок; анорексия, гадене, повръщане, рядко – диария, мезентериален инфаркт; главоболие, отпадналост, безсъние; рядко – психични промени, депресия, психози, отпадналост, гинекомастия, еритем, lupus erythematosus синдром. **Противопоказания:** Дигиталисова интоксикация, хиперкалциемия, хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, AV блок от II или III степен; вентрикулна тахикардия или фибриляция; аневризма на гръдната аорта, синдром на WPW, свръхчувствителност към СГ.

C01B Антиаритмични (антидисритмични) лекарства, клас I и III

МОДИФИЦИРАНА КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ на ААЛ

I група (забавят проводимостта в AV възела, ефективни са при SV тахикардии): Adenosine, Diltiazem (i.v.), Esmolol*, Landiolol, Verapamil

II група (повлияват предимно камерни тахикардии): Lidocaine, Flecainide, Mexiletine, Propafenone, Phenytoin, Tocainide*

III група (повлияват надкамерни и камерни тахикардии): Ajmaline*, Amiodarone, Chinidine, Disopyramide*, Procainamide*, бета-блокери

C01BA Антиаритмични лекарства, клас IA

QUINIDINE – INN (АТС код: C01BA01)

● **Chinidin**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Представява алкалоид – декстростереоизомер на хинина с pK_b 8,4, орална бионаличност 80±15%, СПП 87±3%, $t_{1/2}$ 6,2±1,8 h (при чернодробна цироза 9 h), ТПК 2–6 mcg/ml и t_{max} 1–3 h. Около 80% от хинидина се хидролизира в черния дроб и се екскретира с урината. При нейното алкализирание, а също при сърдечна, бъбречна и ЧН екскрецията му намалява. ▲ Хинидин е мембраностабилизиращо ААЛ, повлияващо предимно предсърдията. Липофилният хинолинов пръстен на алкалоида навлиза между

фосфолипидите на мембраната на клетките на възбудно-проводния миокард, а хинуклидиновият му пръстен, съдържащ протониран азотен атом, остава извън мембраната и отблъсква натриевите йони. Така се блокира бързият натриев инфлукс, свързан с фаза 0 на АП. Хинидинът измества фазата на реполяризация към неутралните стойности на потенциала, удължава ефективния рефрактерен период и АП, но скъсява рефрактерния период на AV възела. Затова в някои случаи се наблюдава парадоксален хинидинов ефект (деблокиране), поради възможността повече импулси да преминат през AV възела за единица време. В лечебни дози понякога се наблюдава синусова тахикардия поради ваголитичното действие на хинидина. Проводното време на AV възела се скъсява незначително, а в снопчето на His то се увеличава и интервалът Q–T и комплексът QRS се удължават. Преките отрицателни батмо-, дромо- и инотропни действия на хинидина до известна степен се антагонизират от неговото холинолитично действие. Хинидинът има и известна алфа-адренолитична активност.

Показания: Предсърдно мъждене и трептене, пароксизмална камерна тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Най-често в първите 1–3 дни хинидинът се приема орално по 200 mg през 4–6 h. МДД хинидин за възрастни е 4 g орално. След възстановяване на синусовия ритъм се преминава на ПД – 200 mg през 6–8 h продължително време. Още по-точно хинидинът се дозира според т.м. на пациента: за *възрастни* от 15 до 30 mg/kg/24 h орално и за *деца* – от 15 до 60 mg/kg/24 h.

Взаимодействия: Хинидинът намалява уринната екскреция на дигоксин. При ДД 1 g p.o. хинидин плазменото ниво на дигоксин може да се увеличи 2,5 пъти. Хинидинът може да засили ефектите на антихистаминните лекарства, бета-блокерите, кумариновите антикоагуланти. При хипокалиемия неговата активност отслабва. Индукторите на чернодробните монооксигенази (фенитоин, фенобарбитал) скъсяват плазмения му полуживот.

Нежелани реакции: Терапевтичната ширина на хинидин е малка, а *кардиотоксичните ефекти* – чести. Те се проявяват с удължаване на интервалите P–Q и Q–T и разширяване на комплекса QRS. При разширяване на QRS с повече от 25% в сравнение с нормата ДД хинидин трябва да се намали с 50%. По-тежки кардиотоксични ефекти са синусовата асистолия и AV блок, а при някои пациенти е възможно да се развие камерно мъждене (хинидинов синкоп) с фатален изход. Поради алфа-адренолитичната активност на алкалоида може да настъпи периферна вазодилатация и опасна хипотензия. Лечението на *хинидиновото отравяне* се провежда с i.v. вливане на натриев лактат (за понижаване екстрацелуларната концентрация на K⁺) и прилагане на адреномиметици. Хинидинът значително по-рядко предизвиква *дозозависими НЛР* (втрисане, обриви, астматични пристъпи, главоболие, тромбоцитопенична пурпура; СЧ нарушения; шум в ушите, намаляване на слуха, световъртеж, фотофобия, смущения в цветното зрение; делир). **Противопоказания:** СН, AV блок, синдром на болния синусов възел.

C01BB Антиаритмични лекарства, клас IB

LIDOCAINE – INN (АТС кодове: C01BB01 и N01BB02)

● **Lidocaine Sopharma**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 40 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.), 50 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.) и 200 mg/10 ml (оп. по 5 и 50 бр.). ▼ Лидокаин е слаба база с рК_b 7,9, СПП 70±5% и t_{1/2} 1,8±0,4 h. В черния дроб той се метаболизира още при първото си преминаване до метаболит, притежаващ 60–80% от активността му. ТПК на лидокаин като ААЛ варира от 2–6 mcg/ml, а токсичната в повечето случаи е >10 mcg/ml. ▲ *Антиаритмична активност* на лидокаин е селективна. Тя се проявява при венозно и мускулно прилагане и се дължи на блокиране на натриевия инфлукс в клетките на миокарда, т.е. фаза 0 (фазата на бърза деполяризация), както и с ускоряване (скъсяване) на реполяризацията. Лидокаин има по-силен и по-продължителен местен *анестетичен ефект* в сравнение с прокаин*.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Показания: Камерна тахикардия при ОМИ; профилактика на камерна фибрилация при ОМИ.

Приложение: При камерна тахикардия се вливат струйно i.v. 50–75 mg лидокаин в продължение на 2 min. При липса на ефект тази ЕД се повтаря през 5–10 min. Следва i.v. инфузия с 2–4 mg/min лидокаин.

При **предозиране на лидокаин** се наблюдават хипотензия, дихателна депресия, гърчове, нарушена AV проводимост, метхемоглобинемия. Лидокаин и неговите метаболити преминават диаплацентарно. При около 30% от новородените, на чийто майки е прилаган лидокаин като местен анестетик по епидурален или парацервикален начин или като ААЛ, се наблюдава дихателна депресия и брадикардия. **Противопоказания:** II и III степен на AV блок, синдром на Adams-Stokes, ЧН, свръхчувствителност към лидокаин.

C01BC Антиаритмични лекарства, клас IC

FLECAINIDE ACETATE – INN (АТС код: C01BC04)

● **Amarhyton**[®] ("Чайкафарам" АД) – капсули с удължено освобождаване по 50, 100, 150 и 200 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ▲ ААЛ от клас IC с елиминационен полуживот 20 h.

Показания: AV нодална реципрочна тахикардия; аритмия, свързана със синдрома на WPS (ако друго лечение се оказва неефективно); предсърдно мъждене, трептене или тахикардия при болни със симптоми на инвалидизация (ако друга терапия е неефективна); тежка животозастрашаваща камерна тахикардия, неповлияла се от друго лечение или при непоносимост към него.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3

Приложение: Терапията с флекаинид и дозирането му се извършват при ЕКГ мониториране и проследяване на плазмените му концентрации. Терапевтичен ефект се постига обикновено при плазмени нива, вариращи от 200 до 1000 ng/ml. При плазмени концентрации на флекаинид обаче по-високи от 700–1000 ng/ml вероятността от НЛР се повишава. При пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии е необходима хоспитализация. При анамнеза за миокарден инфаркт лечението с продукта може да започне само, ако други ААП (вкл. пропafenон, амиодарон) или други методи на лечение (аблация, имплантиране на дефибрилатор), са се оказали неефективни или неподходящи. Флекаинид се прилага орално на възрастни деца над 13 г. ДД се прилага в 1 прием на гладно или 1 h преди хранене. (1) *Надкамърни аритмии.* Препоръчаната начална ДД е 100 mg. При необходимост ДД се повишава през интервали от 4 до 5 дни. Оптималната ДД е 200 mg, а МДД е 300 mg. (2) *Камерни аритмии.* Препоръчаната начална ДД е 200 mg, а максималната – 400 mg. МДД се прилага, когато бързият контрол на аритмията е задължителен. След 3 до 5 дни ДД трябва да се адаптира до най-ниската, с която се поддържа терапевтичен ефект. (3) *При ПНВ* се започва със 100 mg на ден, а МДД е 300 mg. (4) При болни с тежко УЧФ или УБФ флекаинид се прилага в ДД не по-висока от 100 mg при често (1 път седмично) мониториране на плазмените му нива.

Взаимодействия: Флекаинид се метаболизира от CYP2D6 и едновременното му приложение с лекарства инхибитори или индуктори на същия изоензим може съответно да повиши или намали неговите плазмени нива. Електролитният дисбаланс трябва да бъде коригиран преди започване на антиаритмичната терапия. Комедикацията с лекарства, удължаващи QT интервала (астемзиол, терфенадин*) повишават ритмогенния риск.

Нежелани реакции: Световъртеж и зрителни нарушения (при около 15% от случаите) с преходен характер; халюцинации, депресии, обърканост, безсъние; дозозависимо удължаване на PR и QRS интервалите, AV блок от втора или трета степен, брадикардия, сърдечен арест, СН, ОМИ, тахикардия; диспнея, пневмонит; гадене, повръщане, абдоминална болка, запек, безапетитие, диспепсия, метеоризъм; повишени плазмени нива на чернодробните ензими; обриви, фоточувствителност.

PROPAFENONE – INN (АТС код: C01BC03)

● **Propafenon Alkaloid®** (Алкалоид ЕООД) – инжекционен разтвор 35 mg/10 mg в ампули (оп. по 10 и 50 бр.) и филм-таблетки 150 mg (оп. 40 бр.). ● **Rytmocard®** (Софарма АД) – таблетки по 150 mg (оп. 50 бр.) и 300 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 35 mg/10 mg в ампули (оп. по 5 и 50 бр.). ● **Rytmonorm®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – инжекционен разтвор 70 mg/20 ml в ампули (оп. 5 бр.); филм-таблетки 150 mg (оп. по 30 и 50 бр.); филм-таблетки 300 mg (оп. 20). ▼ Има дозозависима орална бионаличност 5–50% (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), $t_{1/2}$ 5,5±2,1 h, СПП 85–95% и ТПК 330±130 ng/ml. ▲ Пропафенон инхибира провеждането главно в снопчето на Хис и влакната на Пуркиние и удължава QRS комплекса.

Показания: Пристъпи на пароксизмална, надкамърна и нодална тахикардия; аритмии и тахикардии при синдрома на WPW; за поддържане на синусов ритъм след регулиране на предсърдно мъждене, трептене и тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва със 150 mg пропафенон, приет *орално* 2 или 3 пъти на ден. Повишаване на дозата е възможно през интервали от 4 до 7 дни. В някои случаи терапевтичен ефект с постига с ДД до 900 mg, разделена в 3 прием. Индивидуалната ПД се определя от кардиолог след ЕКГ мониториране и редовен контрол на артериалното налягане. ЕД пропафенон *венозно* е 1 mg/kg. Венозно препаратът се въвежда бавно (за 4 до 5 min). Повторно вливане при необходимост е възможно след интервал от 100 до 120 min. Под форма на *краткотрайна (до 3 h) венозна инфузия* пропафенон се въвежда със скорост от 0.5 до 1 mg/min. Като разредители се използват 5% глюкоза и фруктоза, но не и физиологичен разтвор (поради риск от преципитация). При прилагане на пропафенон под форма на *бавна венозна инфузия* МДД е 560 mg.

Взаимодействия: Едновременното приложение на пропафенон с локални анестетици може да увеличи риска от централни НЛР. Малки дози хинидин напълно инхибират хидроксилирането му. Трябва да се мониторираат плазмените нива на дигоксин при пациенти на съпътстваща пропафенонова терапия. Комедикацията на пропафенон с бета-блокери налага понижаване на техните ДД. При едновременно прилагане на пропафенон с варфарин, плазмени концентрации на антикоагуланта нарастват с около 40%, и това налага корекция на неговата дозировка. Пропафенон може да повиши плазмените нива на дезипрамин*, циклоспорин или теофилин (наблюдавани са единични случаи на теофилинова интоксикация). Ензимните индуктори (фенобарбитал, рифампицин) понижават плазмените концентрации на пропафенон, дори до субтерапевтични нива.

Нежелани реакции: При *висока начална дозировка* на пропафенон може да се наблюдават: главоболие, повръщане, ксеростомия, горчив вкус, обстипация, нарушения в зрението, световъртеж и зрителни нарушения. При ПНВ с ограничена миокардна функция е наблюдавана ортостатична хипотензия. Други НЛР: засилване на ритъмните нарушения на сърцето – брадикардия, синоатриален, атриовентрикуларен или вътрекамърен блок; много рядко – камерна тахикардия, камерно трептене или мъждене, влошаване на сърдечната недостатъчност и дори спиране на сърдечната дейност. Сравнително рядко са възможни: лесна уморемост, главоболие, страх, обърканост, безпокойство, кошмари, нарушения на съня, гърчове, ЕПН, алергични кожни реакции (зачервяване, екзантем, сърбеж или уртикария), бронхоспазъм (особено у пациенти с бронхиална астма). В единични случаи при терапия с пропафенон се съобщава за повишаване на антинуклеарните антитела, lupus erythematosus подобен синдром, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза. При терапия с пропафенон може да настъпи *промяна в пейсинг- и сензинг-прага на пейсмейкърите*. Това прави необходимо да се провери тяхната функция и евентуалното им *препрограмиране*. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пропафенон; манифестна СН; кардиогенен шок (но не и ако е предизвикан от сърдечно ритъмно нарушение); тежка симптоматична брадикардия; през първите 3 мес. след прекран ОМИ или при

ограничена сърдечна функция (фракция на изтласкване на лявата камера <35%), освен при пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии; SA блок, AV блок от II или III степен, бедрен блок; синдром на болния синусов възел; значими нарушения в електролитното равновесие; тежки обструктивни заболявания на белия дроб; изразена артериална хипотония; myasthenia gravis.

C01BD Антиаритмични лекарства, клас III

AMIODARONE – INN (АТС код: C01BD01)

● **Amiodarone Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Amiodarone Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cordarone®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – инжекционен разтвор 150 mg/3 ml в ампули (оп. 6 бр.); таблетки 200 mg (оп. 30 бр.). ▼ Амiodарон е бензофураново производно, съдържащо 37,23% йод. Има *орална бионаличност 50%, дълъг t_{1/2} (от 20 до 100 дни), СПП 99%, ТПК е 1–2,5 mcg/ml, а токсичната над 3,5 mcg/ml*. Метаболизира се 100% в черния дроб, като йодът се отделя от молекулата и се екскретира с урината. ▲ Амiodарон потиска автоматизма на синусовия възел. Забавя проводимостта на AV възела, но не променя скоростта на провеждане в системата на His-Purkinje. Удължава платовидната фаза 2 на АП на миокардните клетки и удължава абсолютния рефрактерен период. Амiodарон има антифибрилаторен ефект. Той облекчава сърдечната дейност, без съществено да променя сърдечния дебит и миокардния контрактилитет. Действа съдоразширяващо върху коронарните и периферните съдове. Има известно алфа- и бета-адренолитично действие.

Показания: Рекурентна камерна фибрилация и хемодинамично нестабилна камерна тахикардия при пациенти, рефрактерни на други ААЛ.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L5.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 600 mg *орално* в продължение на 8 до 10 дни. След това се прилага минималната ефективна *орална* ГД, която може да варира от 200 mg/48 h до 400 mg/24 h. Дозата за бавно (поне 3 ml) венозно инжектиране е 5 mg/kg, като амiodарон не трябва да се смесва с други лекарства. Обичайната начална доза амiodарон за *венозна инфузия* е 5 mg/kg, разреден в 250 ml 5% глюкоза и въведен в продължение на 30 до 120 min. Инфузията може да се повтори до 3 пъти за период от 24 h. Нейната скорост се коригира в зависимост от клиничния отговор. При резистентно на електрическа дефибрилация *камерно мъждене*, първата доза амiodарон е 5 mg/kg, разреден с 20 ml 5% глюкоза, въведена чрез венозен болус. Ако камерното мъждене персистира, може да се приложат допълнително още 150 mg (респ. 2.5 mg/kg). *ГД амiodарон варира от 10 до 20 mg/kg/24 h*, разреден в 5% глюкоза (най-ефективно е да се използва перфузор). При необходимост *инфузиите може да продължат няколко дни*. След овладяване на ритмното нарушение, при което е получено и амiodароново насищане, се преминава на *орална* поддържаща терапия с препарата.

Взаимодействия: При едновременно приложение на амiodарон с бета-блокери или с дилтиазем нараства рискът от нарушения в автоматизма и проводимостта. При комедикация с калий-губещи диуретици или с ГКС съществува риск от настъпване на аритмия поради хипокалиемия. При употреба на амiodарон с общи анестетици може да се развие опасна брадикардия (устойчива на атропин), хипотензия, проблеми в сърдечната проводимост и намаляване на сърдечния дебит. Амiodарон може да измести кумариновите антикоагуланти от плазмените протеини и да засили техния ефект. Той повишава серумните нива на дигоксин и фенитоин.

Нежелани реакции: *Брадикардия* или синусов арест (при 2 до 4% от пациентите), полиморфна камерна тахикардия с удължаване на QT интервала; *кашлица и прогресираща диспнея* (в 2 до 7%); *паркинсонизъм*; фотосенсибилизация; зрителни смущения с прогресивна загуба на зрението, обратими дозозависими *корнеални микрооплагания* и кърваво виждане (при 10% от болните); *нарушения във функциите на щитовидната жлеза* (хипо- или хипертиреоидизъм), повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, *канцерогенност при мъже*. При терапия с амiodарон, продължаваща повече от 3 мес., могат да се наблюдават НЛР от страна на всички органи. Тежък страничен ефект е развитието на *интерстициална или алвеоларна пневмония и фиброза на белия дроб*. В около 10% от случаите е възможен фатален изход, свързан с *пулмонална токсичност*. При i.v. инфузия амiodарон има *флебитогенен ефект*.

Противопоказания: *Абсолютни* – синусова брадикардия под 55 удара/min, II и III степен на AV блок, кардиогенен шок, повишена чувствителност към амiodарон, тежка ЧН; *относителни* – ХОББ, хипо- и/или хипертиреоидизъм, Паркинсонова болест, кърмене (поради значителната млечна екскреция на амiodарон бебето трябва да бъде отбито).

DRONEDARONE – INN (АТС код: C01BD07)

● **Multaq®** (Sanofi-Aventis Groupe) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 20, 50, 60 и 100 бр.). ▲ Дронедарон удължава абсолютния рефрактерен период. Принадлежи към ААЛ от клас III.

Показания: *За поддържане на синусов ритъм след успешна кардиоверсия* при *възрастни* клинично стабилни пациенти с пароксизмално или персистиращо *предсърдно мъждене*.

Приложение: Препоръчаната доза дронедарон е 400 mg два пъти на ден *след хранене*.

Предупреждения и предпазни мерки: Дронедарон не трябва да се прилага при болни с лява вентрикулна систолна дисфункция, а също при пациенти с наличен или предшестваш епизод на СН.

Нежелани реакции: Дисгеузия, конгестивна СН, хиперкреатининемия, удължаване на QTc интервала, брадикардия, СЧ дискомфорт, елевация на аминотрансаминазите, обрив, сърбеж, астения, пневмонит, белодробна фиброза, фоточувствителност, дерматит, васкулит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; втора или трета степен на AV блок, синонодална дисфункция, предсърдни проводни нарушения, синдром на болния синусов възел (ако не е имплантиран пейсмейкър), брадикардия < 50 удара/min, нестабилна хемодинамика, QTc интервал ≥ 500 ms, СН,

лява вентрикулна систолна дисфункция; болни с НЛР от страна на черния или белия дроб след предишна терапия с амиодарон; комедикация с мощни СУРЗА4 инхибитори (кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол*, телитромидин, кларитромидин, нефазодон*, ритонавир); комедикация с лекарства, индуциращи *torsades de points* (фенотиазини, бепридил*, ТЦА, терфенадин*, еритромицин*, цизаприд*); комедикация с дабигатран (Pradaxa®); тежко УЧФ или УБФ (КК < 30 ml/min).

C01BG Други ААЛ от клас I и клас III

VERNAKALANT – INN (АТС код: C01BG11)

● **Brinavess®** (Cardiome UK Ltd) – концентрат 200 mg/10 ml за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.).

▲ Блокира натриевите и калиевите йонни канали на нивото на предсърдията.

Показания: За бърза конверсия на предсърдно мъждене с продължителност от 3 до 7 дни в синусов ритъм при възрастни пациенти.

Приложение: Инфузира се венозно в продължение на 10 min в доза 3 mg/kg т.м. Ако в следващите 15 min сърдечният ритъм не се нормализира, се прави втора инфузия с доза 2 mg/kg. МДД вернакалант за възрастни е 5 mg/kg.

Най-чести НЛР: Нарушения на вкуса, кихане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежка аортна стеноза, ниско систолично налягане, напреднала СН, брадикардия, ОКС, комедикация с ААЛ от клас I или клас III.

C01C Кардиотонични лекарства, с изключение на СГ

C01CA Адренергични и допаминергични лекарства

DOBUTAMINE – INN (АТС код: C01CA07)

● **Dobutamin Admeda®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – инфузионен разтвор 250 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ▼ Дериват на допамина с $t_{1/2}$ $2 \pm 0,7$ min и V_d $0,2 \pm 0,08$ l/kg. ▲ Добутамин е кардиоселективен β_1 -адреностимулатор, ускоряващ провеждането на импулсите през AV възел. За разлика от изопреналин, който повишава сърдечния дебит предимно чрез увеличаване на сърдечната честота, добутамин води до същия ефект чрез увеличаване на ударния обем на сърцето. Докато във високи дози допамин повишава периферното съдово съпротивление, добутамин го понижава. Препаратът повлиява слабо нормалното артериално налягане, но у хипотоници го повишава. При болни със застойна СН добутаминът засилва миокардния контрактилитет и понижава теледиастоличното налягане.

Показания: СН, свързана с кардиогенен шок, СС операции (при екстракорпорално кръвообращение), кардиомиопатии.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Добутамин (инфузионен разтвор 250 mg/50 ml в ампули) се дозира според клиничния отговор и НЛР, проявени от пациента. Продължителната венозна инфузия (≥ 72 h) може да доведе до развитие на толеранс и необходимост от увеличаване на дозата. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата преди спиране на лечението с добутамин. При възрастни лечението се провежда най-често с венозна инфузия на добутамин в доза от 2,5 до 10 mcg/kg/min. Максимално допустимата доза понякога достига 40 mcg/kg/min. При деца инфузията се провежда със скорост от 1 до 15 mcg/kg/min. По време на инфузията се следят пулсът, артериалното налягане, диурезата.

Нежелани реакции: Повишение на систоличното налягане с 10–20 mm Hg (у пациенти с АХ пресорният ефект на добутамин е по-силен), камерна тахикардия и екстрасистолия (у болни с предсърдно мъждене); главоболие, ангинозни болки, задух, сърцебиене. Тези НЛР са по-чести при болни, лекувани преди това с бета-блокери. **Противопоказания:** Идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, повишена чувствителност към добутамин; ОМИ (поради риск от засилване на исхемията, стенокардните оплаквания и ЕКГ промените).

DOPAMINE – INN (АТС код: C01CA04)

● **Dopamin Admeda®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – концентрат 200 mg/10 ml за i.v. инфузия в стъклени ампули (оп. 5 бр.). ● **Dopamin WZF®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – концентрат за i.v. инфузия 200 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 2–3 min. Не прониква в мозъка. ▲ DA е медиатор, предшественик на NA и адреналина. В ниски дози активира постсинаптичните D₁-допаминови рецептори в бъбречните съдове, мезентериума и коронариите; стимулира аденилатциклазата, увеличава вътреклетъчната концентрация на cAMP и предизвиква артериолна вазодилатация, във връзка с което подобрява осряването на бъбреците, спланхниковата област и сърцето. Значение има също и активирането на пресинаптичните D₂-рецептори в периферните адренергични неврони, при което се потиска норадреналиновата екзоцитоза. Освен това DA активира D₅-рецепторите в миокарда и усилва сърдечните контракции (положителен инотропен ефект). В по-високи дози (> 5 mcg/kg/min) преобладават алфа- и бета-адреностимулаторните му ефекти. DA се отличава от NA и адреналин по това, че не предизвиква като тях доза-зависимо увеличаване на сърдечната честота и не води до вазоконстрикция в жизнено важните органи. Въпреки съдоразширяващия си ефект при шокви състояния той не понижава артериалното налягане. При олигурия и анурия засилва диурезата. Благоприятно преразпределя кръвта в жизненоважните органи, без да повлиява съдовете на кожата и мускулите. DA не увеличава свръхпропорционално на кардиостимулацията си ефект кислородната консумация в миокарда.

Показания: Шок (кардиогенен, следоперативен, хиповолемичен – след възстановяване на волемията, ендотоксинов, анафилактичен), артериална хипотония, предшокови състояния; в комплексната терапия на шоквите състояния с лекарства, коригиращи волемията и електролитния дисбаланс.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Концентратите DA за венозна инфузия се разреждат *ex tempore*: 400 до 800 mg в 250 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор. На деца над 12 г., възрастни и ПНВ отначало DA се инфузира със скорост от 1 до 5 mcg/kg/min. При необходимост през интервали от 10 до 30 min дозата може да бъде увеличавана с 1 до 5 mcg/kg/min. Средната скорост на вливане, при която повечето пациенти се повлияват благоприятно, е 20 mcg/kg/min, а максималната скорост е 50 mcg/kg/min. Артериалното налягане, сърдечната фреквенция и диурезата се мониторира по време на допаминовата инфузия. Противошоковата активност на DA се проявява след 5-минутна венозна инфузия и се изчерпва 10–20 min след нейното спиране. DA трябва много внимателно да се използва при пациенти с органични СС заболявания.

Взаимодействия: Халоперидол и дроперидол отслабват ефектите на DA, защото блокират неговите рецептори. При комедикация с гванетидин* и MAO-инхибитори адреномиметичното действие на DA се потенцира. В случай на необходимост при пациенти, приемащи MAO инхибитори, DA се прилага в дози 10 пъти по-малки от обичайните.

Нежелани реакции: Камерни ритъмни нарушения, стенокардни оплаквания, хипертензия, повръщане, световъртеж, безпокойство, тремор, астматични пристъпи (у болни с бронхиална астма), рядко – СЧ кръвоизливи. При болни с периферни съдови заболявания DA може да влоши кръвооросването на краката. При *предозирание* на DA се използват алфа- и бета-блокери. **Противопоказания:** Феохромоцитом, тиреотоксикоза, тясноъгълна глаукома, простатен аденом с остатъчна урина, камерни ритъмни нарушения, повишена чувствителност към дисулфит при болни с бронхиална астма.

EPHEDRINE – INN (АТС кодове: C01CA26 и R03CA02)

● **Ephedrine Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ▲ Ефедринът е алкалоид, съдържащ се в различни видове от сем. Ephedraceae. Той има *непряко адреномиметично действие (освобождава NA от неговите депта)*. Има още известно MAO инхибиращо и слабо пряко адреномиметично действие. Разхлабва гладката мускулатура на бронхите и храносмилателния тракт, свива артериолите и повишава артериалното налягане, усилва и ускорява сърдечната дейност, подобрява AV проводимост и съкратителната способност на напречноабраздената мускулатура, повишава съдържанието на захар в кръвта, разширява зениците. Възбужда ЦНС, вкл. дихателния център.

Показания: Бронхиална астма, сenna хрема, вазомоторна хрема, уртикария, белодробен емфизем, хроничен бронхит, epuresis nocturna, myasthenia gravis, отравяне с общи анестетици и сънотворни; AV блок; за повишаване на артериалното налягане по време на операция (особено при гръбначно-мозъчна анестезия), инфекциозни заболявания, артериална хипотония; локално за свиване на съдовете и намаляване на възпалителните явления при ринити.

Приложение: На *възрастни* се инжектира подкожно или мускулно в доза от 10 до 50 mg. Венозно се въвеждат бавно от 5 до 25 mg. При недостатъчен терапевтичен отговор може да се повтори след 10 до 15 min. МДД за възрастни е 150 mg. ЕД за деца над 12 г. е 3 до 6 mg през 3-4 min, а МДД е 30 mg. При деца под 12 г. ефедрин се прилага подкожно, мускулно или венозно в доза от 0.5 до 0.75 mg/kg или 17 до 25 mg/m² т. п. на всеки 3 до 4 min до постигане на терапевтичен ефект.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Нежелани реакции: Тремор, сърцебиене, нервна възбуда, безсъние, страх, сънливост (при деца). При прилагане на препарата през кратки интервали от време ефектът му бързо намалява (*тахифилаксия*) поради изчерпване на дептата на NA. **Противопоказания:** Атеросклероза, АХ, тежки органични увреждания на сърцето, хипертиреоидизъм, безсъние.

EPINEPHRINE – INN (АТС код: C01CA24)

● **Adrenaline Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор 1 mg/1 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Anapen®** (R03CA24) (Lincoln Medical Ltd) – инжекционен разтвор 0,3 mg/0,3 ml в предварително напълнена спринцовка за *мускулно* инжектиране (оп. по 1 бр.). ● **Anapen Junior®** (Lincoln Medical Ltd) – инжекционен разтвор за деца 0,15 mg/0,3 ml в предварително напълнена спринцовка само за *мускулно* инжектиране (оп. по 1 бр.). ● **EpiPen Junior®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор 0,3 mg в предварително напълнени писалки (оп. 1 бр.). ● **EpiPen Junior®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – инжекционен разтвор 0,15 mg в предварително напълнени писалка (оп. 1 бр.). Да не се замразява. ▲ Адреналинът *активира α- и β-адренорецепторите*. Ефектите му до голяма степен съвпадат с тези, наблюдавани при стимулиране на симпатиковите нерви (табл. С1). Той повишава вазомоторния тонус и свива съдовете на коремната област, кожата, лигавиците. Предизвиква хипертензия. Разширява коронариите и съдовете на скелетната мускулатура. Действието на епинефрина върху β₁-адренергичните рецептори води до усиление и учестяване на сърдечните контракции. Едновременно с това по рефлекторен път (във връзка с хипертензията) настъпва възбуждане на ядрата на блуждаещите нерви, влияещи потискащо върху сърцето; при по-силното им възбуждане могат да се предизвикат сърдечни аритмии, които се отстраняват с атропин. Адреналинът разхлабва гладката мускулатура на бронхите и червата (забавя перисталтиката). На молекулно ниво β-ефектите му се дължат на активиране на ензима аденилатциклаза и синтезиране на сАМР. Препаратът разхлабва детрузора на пикочния мехур, но свива сфинктера му, разширява зениците (поради съкращение на m. dilatator pupillae). Във връзка със съдосвиващото алфа-адреномиметично действие на адреналина образуването на вътреочната течност намалява и ВОН се понижава. Адреналинът предизвиква хипергликемия, засилва тъканната обмяна и повишава кислородната консумация. Възбужда дихателния център.

Таблица С1. Физиологични ефекти на парасимпатиковите и симпатиковите импулси

Орган	Парасимпатикус	Симпатикус
Сърце		
Честота	Намалява (M ₂)	Увеличава (β ₁)

Съкратимост	Намалява (M ₂)	Увеличава (β ₁)
Кръв. съдове		
Кожа/черва	Разширява (M ₃)	Свива (α ₁)
Скелетни мускули	Разширява (M ₃)	Разширява (β ₂)
Бронхи		
Мускули	Свива (M ₃)	Разширява (β ₂)
Секреция	Увеличава (M ₃)	Намалява (β ₂)
Стомах/черва		
Перисталтика	Увеличава (M ₃)	Намалява (α ₁)
Свинктери	Разхлабва (M ₃)	Свива (α ₁)
Секреция	Увеличава (M ₃)	Намалява (β ₂)
Пик. мехур		
M. detrusor	Свива (M ₃)	Разхлабва (β ₂)
M. sphincter	Разхлабва (M ₃)	Свива (α ₁)
Бременна матка	–	Свива (α ₁)
	–	Разхлабва (β ₂)
Кожа		
Пилом. мускули	–	Свива (α ₁)
Потни жлези	–	Секреция (M ₃)
Очи		
M. sphincter	Свива (M ₃)	–
M. dilatator	–	Свива (α ₁)
M. ciliaris	Свива (M ₃)	Разхлабва (β ₂)
Гликогенолиза	–	Увеличава (β ₂)
Липолиза	–	Увеличава (β ₃)

Показания: Пристъпи от бронхиална астма; *анафилактичен шок*; хипогликемична кома; Адисонова болест; локално – при капилярни кръвотечения, ринити, конюнктивити, за удължаване действието на местните анестетици; *камерна асистолия* и др.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение. (1) При възрастни се инжектира *подкожно* – отначало 0,25 mg, а след това при необходимост дозата може да се увеличи до 0,5–0,75 mg, рядко до 1 mg. **(2)** *Интракардиално* (при камерна асистолия) адреналинът се инжектира в доза 0,5–1 mg. *Венозно капково* могат да се въведат не повече от 0,2 mg адреналин. При „*сърдечен арест*“ (внезапно спиране на сърцето) е показана *електрическа дефибрилация*. Започва се с 50–150 J и при необходимост силата на DC тока се повишава до 300–360 J. При липса на ефект bolus венозно или интракардиално се инжектира адреналин, калциев хлорид или калциев глюконат, разредени с физиологичен разтвор. **(3)** За удължаване действието на местните анестетици адреналинът се добавя *ex tempore* в много ниски дози (напр. 1 к 0,1% адреналин/ml лидокаинов разтвор). **(4)** На деца преди употреба адреналовият разтвор (1 mg/1 ml) от ампулата се разрежда с физиологичен разтвор в отношение 1:10. При бронхоспазъм адреналинът се прилага в доза от 0,1 до 0,5 mcg/kg i.v.; при артериална хипотония – от 0,1 до 1 mcg/kg i.v.; при анафилаксия – от 1 до 10 mcg/kg i.v.; за реанимация – 10–30 mcg/kg i.v.; *подкожно* – 10 mcg/kg. **(5)** Препаратите *Aparen* и *Aparen Junior* се инжектират *мускулно* при остри алергични реакции.

Нежелани реакции: Палпитации, тахикардия, хипертензия, ритъмни нарушения, хипергликемия. **Противопоказания:** АХ, изразена атеросклероза, ЗД; отравяния с халоген-съдържащи общи анестетици (халотан*, енфлуран*, изофлуран и др.); предшествваща употреба на феноксиазинови невролептици; вътрешни кръвоизливи.

MIDODRINE – INN (АТС код: C01CA17)

● **Gutron®** (Takeda Austria GmbH) – таблетки по 2,5 и 5 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ▼ Мидодрин има бърза и почти пълна орална бионаличност (93%), Vd 1,6 l/kg, t_{1/2} 3–4 h и минимална уринна екскреция в непроменен вид (2–4%). Той е *предлекарство*, което в черния дроб се превръща във *фармакологично активен метаболит* – *дезглимидодрин* с t_{1/2} 25 min и t_{max} 30 min. Прониква в незначителни количества в мозъка. ▲ *Дезглимидодрин* е *селективен постсинаптичен α₁-адренергичен агонист*. Стимулира предимно периферните алфа-адренергични рецептори и затова не повлиява сърдечната честота и ЦНС. Повишава артериалния и венозния тонус, което на свой ред води до увеличаване на систоличното и диастоличното артериално налягане у пациенти с ортостатична хипотензия. Антихипотензивният му ефект продължава 8–12 h. Обикновено приемането на мидодрин във вечерните часове осигурява продължителен ефект до следващия ден.

Показания: Артериална хипотония, ортостатична хипотония, ниско артериално налягане през възстановителни (реконвалесцентни) периоди, а също – след хирургична операция или раждане, хипотензивна лабилност поради чувствителност към времето или лечение с антипсихотици (феноксиазини и др.), затруднения в раздвижването сутрин. В САЩ мидодрин се използва и като препарат, включван в комплексното лечение на уринарната инконтиненция.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На юноши и възрастни мидодрин се назначава орално в доза 2,5 mg 1–3 пъти на ден. При необходимост и добра поносимост ЕД може да се увеличи на 5 mg. Според FDA оралната МДД мидодрин за възрастни е 40 mg. При необходимост от спешна намеса препаратът може да се приложи мускулно или венозно (бавно струйно, респ. инфузионно) в доза 2,5–5 mg един до два пъти на ден.

Взимодействия: Едновременното приложение на мидодрин с флудрокортизон предизвиква хипернатриемия и може да повиши ВОН. При комедикация със СГ, психотропни лекарства и бета-блокери е възможно да се развие брадикардия. Алфа-адренормиметците потенцират действието на мидодрин, а алфа-блокериите го отслабват.

Нежелани реакции с честотата >10% от лекуваните болни – пилоерекция (13%), сърбеж (12%), retentio urinae и дизурия (13%), парестезии (18,3%); **1% до 10%** – зачервяване на лицето, хипертензия, объркване, възбуда, замаяност, изстиване на крайниците, кожни обриви, ксеродерма, ксеростомия, гадене, повръщане, болки в корема, миалгия; <1% – ретростернална опресия и болка, главоболие, безсъние, флатуленция, мускулни крампи на краката, зрителни нарушения.

Противопоказания: Тежки органични заболявания на сърцето и кръвоносната система, задръжка на урина, простатен аденом, феохромоцитом, хипертиреоидизъм, глаукома, остър гломерулонефрит, тежка БН, УЧФ.

C01CE Инхибитори на фосфодиестераза III (инодилатори)

MILRINONE – INN (АТС код: C01CE02)

● **Asicor**[®] (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – разтвори за i.v. инфузия 10 mg/10 ml и 20 mg/20 ml в стъклени ампули (оп. по 10 бр.). ▼ Милринон има ТПК 166 ng/ml, СПП 70%, t_{1/2} 136 h и уринна екскреция в непроменен вид 85%. ▲ Инхибира фосфодиестераза III в миокарда. Проявява положителен инотропен и пряк вазодилатативен ефект.

Показания: За краткотрайно лечение на застойна сърдечна недостатъчност, рефрактерна на дигиталисова терапия; нискодебитен синдром след сърдечна операция.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва с натоварваща доза милринон (50 mcg/kg), въведена i.v. в продължение на 10 min. В зависимост от хемодинамичния и клиничния отговор се преминава на ГД от 0,375 до 0,75 mcg/kg/min. МДД милринон за възрастни е 1,13 mg/kg. Инфузионното лечение продължава не повече от пет дни.

Нежелани реакции: Камерни аритмии (в 12% от случаите), SV аритмии (2,9%), ангинозни болки, камерна тахикардия, камерно трептене, хипотензия, цефалгия (3%), хипокалиемия, тромбоцитопения, тремор, бронхоспазм.
Противопоказания: Стеноза на аортната и пулмоналната клапа, повишена чувствителност към препарата, обширен ОМИ, тежка артериална хипотония.

C01CX Калциеви сензитайзери

LEVOSIMENDAN – INN (АТС код: C01CX08)

● **Simdax**[®] (Abbott Scandinavia AB) – разтвор за i.v. инфузия 12,5 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ▲ *Повишава чувствителността на тропонин С към калций в кардиомиоцитите.* Подобрява значително хемодинамичните показатели и увеличава сърдечните контракции (положителен инотропен ефект), без да засилва исхемичния и ритмогенния риск. Повишава минутния обем на сърцето и понижава пулмокапиллярното налягане до желаното ниво. Осигурява значително по-висока преживяемост на пациентите в сравнение с добутамин.

Показания: Краткотрайно лечение на остро декомпенсирана тежка ХСН в случаите, при които конвенционалната терапия (напр. с диуретици, АСЕ инхибитори и дигиталисови СГ) е недостатъчна и ако е необходимо инотропно стимулиране.

Приложение. Преди венозната инфузия 12,5 mg Simdax се разреждат в 500 ml 5% глюкоза. Лечението започва с натоварваща доза от 12 до 24 mcg/kg, която се влива за 10 min, последвана от продължително вливане на 0,1 mcg/kg/min. След 30 до 60 min трябва да се прецени реакцията на пациента. В случай, че се наблюдава прекалено силна хипотензия, скоростта на инфузията може да се намали до 0,05 mcg/kg/min или да се спре. Препоръчителната продължителност на i.v. инфузия на Simdax при болни с тежка ХСН е 24 h. По време на инфузията периодично трябва да се контролират: ЕКГ, артериалното налягане, сърдечната честота и диурезата. Нужен е неинвазивен хемодинамичен контрол в продължение на 3–5 дни след края на инфузията или до клиничното стабилизиране на пациента. Не е необходима промяна на дозата при ПНВ. Липсва достатъчен клиничен опит при комедикация със СГ.

Нежелани реакции: Главоболие, хипотензия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, миокардна исхемия. Повечето от тези НЛР са наблюдавани до 72 h след приключване на инфузията. **Противопоказания:** КК под 30 ml/min, тежко УЧФ, пациенти < 18 г., свръхчувствителност към левозимендан, анемстични данни за Torsades de Pointes, механични камерни обструкции, бременност, кърмене.

C01D Вазодилатори, използвани при сърдечните заболявания

C01DA Органични нитрати

GLYCERYL TRINITRATE – INN (АТС код: C01DA02)

● **Nitrocor**[®] (Pharmastandard) – лингвети 0,5 mg (оп. 40 бр.). ● **Nitroderm* TTS** – пластир 20 cm²/10 mg/24 h.
● **Nitroglycerin PH&T**[®] (PH&T S.p.A.) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml във флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.).
● **Nitrolingual**[®] Spray (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.KG) – сублингален спрей 12.2 ml в стъклен флакон, съдържащ 200 ЕД по 0,4 mg (оп. 1 бр.). Съхраняван при температура под 25 °C има срок на годност 3 г. ● **Nitronal aqueous**[®] (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.KG) – инфузионен разтвор в ампули по 5 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 10 mg/10 ml (оп. 10 бр.) и 25 mg/25 ml (оп. 10 бр.) и 50 mg/50 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Perlinganit**[®] Loesung (USB Pharma GmbH) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Trinitrina**[®] (Софарма АД) – разтвор за i.v. инфузия 50 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ▼ Бионаличността на глицерилтринитрат след орално приложение е <1%, поради бърз чернодробен

метаболизъм. Сублингвалната му бионаличност варира от 18 до 56%, а перкутанната от 52 до 92%. В черния дроб той се метаболизира до моно-, ди- и тринитрат. Тринитратът е 10 пъти по-активен от динитрата, а моноснитратът няма антистенокардна активност. Глицерилтринитрат не се свързва с плазмените протеини. При комедикация с ензимни индуктори (фенобарбитал и др.) метаболизмът му се засилва. ▲ Глицерилтринитрат се отнася към *органичните нитрати*, отличаващи се с висока липидоразтворимост. Той лесно навлиза в съдовия ендотел и *непряко* при участие на SH-посредници (глутатион, цистеин) освобождава NO. На свой ред в съдовия ендотел азотният оксид взаимодейства също със сулфхидрилни посредници и свързва SH-групи, при което се получават *нитрозотиоли (R-SNO)*. Затова при изтощение на сулфхидрилните посредници в организма се развива толеранс. Нитрозотиолите навлизат в гладкомускулните клетки на съдовете, където активират гуанилатциклазата и увеличават вътреклетъчната концентрация на cGMP, който отвежда свободните калциеви йони в саркоплазматичния ретикулум, а също така потиска инфлукса на калциеви йони в кардиомиоцитите. Концентрацията на свободни калциеви йони в съдовите миоцити силно намалява и настъпва вазодилатация. *Артериолите са 10 пъти по-малко чувствителни към NO в сравнение с венулите*, защото техните гладкомускулни клетки съдържат 10 пъти по-малко SH-групи. Венодилатацията намалява преднатоваването на сърцето. Това води до намаляване на камерното напълване, диаметъра на камерите и налягането върху техните стени. Глицерилтринитрат намалява работата на сърцето и потребностите от кислород. Той подобрява коронарния кръвоток, защото понижава лявото вентрикуларно и крайното (end-) диастолично налягане, а също *дилатира колатералите*. Освен това *отстранява коронарните спазми*. Умереното понижаване на артериолния тонус на свой ред намалява следнатоваването на сърцето и допълнително допринася за намаляване на кислородните потребности на миокарда. Глицерилтринитрат *потиска тромбоцитната агрегация*.

Показаня: ИБС, пулмонарна хипертония, конгестивна СН (особено, свързана с ОМИ), емболия на централната ретинална артерия, дискинезия на жлъчните пътища; хипертонични кризи.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При *стенокарден пристъп сублингвално* се приема 0,5 mg нитроглицерин (= 1 лингвета) или 0,4 mg (= 1 ЕД) Nitrolingual spray. Ефектът на лингветите се проявява след 60–120 s, а този на сублингвалния спрей – след 30 s, и продължава 15–19 min. Сублингвалният спрей действа оптимално дори в хоризонтално положение на флакона, поради което е подходящ за ползване и от пациенти в легнало положение. Всяко сублингвално впръскване дава оптимален ефект, дори ако аерозолът не е бил използван в продължение на 6 седмици. При тежък стенокарден пристъп Глицерилтринитрат може се приложи сублингвално в доза 0,4–0,5 mg през 5 min максимум 3 последователни пъти. **(2)** При отсъствие на друга възможност Глицерилтринитрат може да се прилага сублингвално през 15–20 min и за овладяване на хипертонични кризи (при контролиране на артериалното налягане през 10 min). **(3)** При пациенти с ИБС непосредствено преди физическо и/или умствено натоварване, а също при излизане от затоплено помещение на студено спрейът се впръсква в устата 1 път. **(4)** *Трансдермалните пластири*, съдържащи глицерилтринитрат, се прилагат при ИБС 1 път дневно, като вечер те трябва да се отстраняват. **(5)** Продуктът *Perlinganit pro infusione* се инфузира i.v. при тежки форми на ангина pectoris, ОМИ, левостранна СН, белодробен оток, хипертонични кризи. Инфузията започва с 5 mcg/min Perlinganit, като през 5 min дозата се повишава с 5 mcg/min до достигане 20 mcg/min. Ако с 20 mcg/min Perlinganit не се получи терапевтичен ефект, венозната инфузия на препарата продължава в нарастващи дози с 10 mcg/min/5 min и може да достигне до 0,2 mg/min. При ОМИ венозната инфузия продължава 48–72 h, като тя се съчетава и с хепаринова инфузия. Клиничните проучвания са доказали, че след непрекъсната 26–28-часова инфузия на глицерилтринитрат се развива толеранс и препаратът практически става неефективен. *Рационалното приложение на глицерилтринитрат изисква редуване на 12-часова инфузия с 12-часови безнитратни интервали* (респ. прекратяване на инфузията), за да се предотврати развитието на толеранс и се синтезират сулфхидрилни (тиолови) посредници.

Нежелани реакции: Главоболие, шум в ушите, повишение на ВОН, хипотензия, метхемоглобинемия, толеранс. За да се предотврати развитието на толеранс, са нужни *10–12 h безнитратни интервали най-често* нощем (когато пациентът почива). Оставени на открито след 7 дни лингветите нитроглицерин губят активност поради изпарение на около 32% от активната субстанция. **Противопоказаня:** ОМИ, протичащ със силно изразена артериална хипотония; перикардиална тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит; некоригирана хиповолемия (при i.v. инфузия); мозъчен кръвоизлив, повишено вътречерепно налягане; повишена чувствителност към глицерилтринитрат или компонентите му (особено в TTS).

ISOSORBIDE DINITRATE – INN (АТС код: C01DA08)

● **Isodinit®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 10 mg (оп. по 30 и 60 бр.); таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Isoket® 5** (Schwarz-Pharma AG) – таблетки 5 mg за перорално и сублингвално приложение (оп. 60 бр.). ● **Isoket® spray** (Schwarz-Pharma AG) – дозиран оромукозален спрей 15 ml във флакони, съдържащи 300 ЕД по 1,25 mg (оп. 1 бр.). ● **Isosorb®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 40 и 60 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Kardiket retard® 20** (UCB Pharma GmbH) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. 20 бр.). Изосорбиддинитрат има $t_{1/2}$ 20–30 min. Той се метаболизира в черния дроб, като се денитрира предимно до изосорбид-5-моноснитрат (с $t_{1/2}$ 5 h) и в по-малка степен до изосорбид-2-моноснитрат (с $t_{1/2}$ 2 h), които притежават антистенокардна активност. ▲ Изосорбиддинитрат е *индиректен донор на NO* (вж. Glyceryl Trinitrate по-горе).

Показаня: Възрастни пациенти със стенокардни пристъпи, ОМИ, продължително лечение на всички форми на стенокардия, остра левокамерна недостатъчност, хипертонична криза (ако няма друга възможност).

Рискова категория за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При *стенокардни пристъпи* оромукозалният спрей се впръсква в устата на интервали през около 30 секунди 2 до 3 пъти. ЕД от 3 впръсквания може да бъде превишена само по изрично лекарско указание. При ОМИ или остра СН началната доза е 2 до 3 впръсквания. Ако до 5 min пациентът не получи облекчение, може да се направи още едно допълнително впръскване. В случай на липса на подобрение през следващите 10 min, впръскването на спрея може да се приложи при внимателно следене на артериалното налягане. Не е необходимо адаптиране на дозата при ПНВ. Преди всяко впръскване на Isolet се поема дълбоко въздух, въздухът се задържа, спреят се впръсква и устата се затваря за около 30 секунди (по време на които може да се усети леко парене на езика). Безопасността и ефикасността на спрея при деца не е установена. **(2)** При пациенти с ИБС непосредствено преди физическо и/или умствено натоварване, а също при излизане от затоплено помещение на студено спреят се впръсква в устата през интервали от около 30 секунди 1 до 2 пъти. **(2)** Антистенокардният ефект на обикновените таблетки при *орално приложение* в доза 10 mg се проявява след 30 min и продължава 4–6 h. Те се прилагат в доза 10–40 mg p.o. до 3 пъти на ден. **(4)** Ефектът на retard таблетките продължава 10–12 h. Те се приемат в доза 20–60 mg 1–2 пъти на ден. **(5)** За да се предотврати развитие на толеранс, са нужни 10 до 12 h *безнитратни интервали най-често* нощем (когато пациентът почива). Затова при двукратен прием първата доза се приема например в 8 часа сутринта, а втората – в 2 или 4 часа след обед.

Нежелани реакции: Шум в ушите, цефалгия, повишение на офталмотонуса, хипотензия, метхемоглобинемия, толеранс (поради изчерпване на тиоловите посредници). **Противопоказания:** Травми и кръвоизливи на черепа, тежка артериална хипотония, непоносимост към нитрати, перикардна тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит.

ISOSORBIDE MONONITRATE – INN (ATC код: C01DA14)

● **Neosorbid®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 20 и 40 mg (оп. 30 бр.). ● **Olicard®** (Abbott Laboratories GmbH) – капсули по 40 и 60 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). Представява изосорбид-5-мононитрат, *непряк донор на NO* с $t_{1/2}$ 5 h.

Показания: ИБС.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Приема се орално в доза 20–60 mg p.o. 1–2 пъти на ден. За да се предотврати толерансът, са нужни 10 до 12 h *безнитратни интервали най-често* нощем (когато пациентът почива). При двукратен прием първата доза се приема например в 7 часа сутринта, а втората – в 14 часа. *Olicard* се назначава в един прием (сутрин) в доза от 40 до 120 mg.

Взаимодействия: Изосорбидмононитрат *потенцира* ефектите на АХЛ и алкохола.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, световъртеж, повдигане. **Противопоказания:** Травми и кръвоизливи на черепа, тежка артериална хипотония, непоносимост към нитрати, перикардна тампонада, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит.

PENTAERITHRITYL TETRA-NITRATE – INN (ATC код: C01DA05)

● **Nitrolong®** (Активис ЕООД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 50 бр.).

Показания: Използва се *профилактично* при различни форми на angina pectoris.

Рискова категория за бременността: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Nitrolong се предписва *орално* в доза 10–20 mg 3 пъти на ден. За да се предотврати толерансът, са нужни 10 до 12 h *безнитратни интервали най-често* нощем (когато пациентът почива).

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето (flush) и шията, цефалгия, шум в ушите, хипотензия, тахикардия, палпитации, световъртеж, гадене, повръщане, отпадналост; рядко – диария, кожни обриви, сърбеж, замъглено зрение, ксеростомия; толеранс, слабо повишение на ВОН. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта; ОМИ, остра циркулаторна слабост, тежка хипотензия или хиповолемия, колапс, шок; изразена анемия; скорозна мозъчна травма, мозъчен кръвоизлив, повишено вътречерепно налягане, кърмене.

C01DX Други вазодилататори, използвани при сърдечни заболявания

MOLSIDOMINE – INN (ATC код: C01DX12)

● **Molsidomin WZF®** (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.) – таблетки 2 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има 100% СЧ резорбция и t_{max} 30 – 60 min. ▲ Молсидомин е производно на сидномина и представлява предлекарство. Неговият активен метаболит – линсидомин, е спонтанно освобождаващ *донор на NO*, който има подобен на органичните нитрати механизъм на действие, но за разлика от тях предизвиква значително по-рядко толеранс. Разширява капацитивните съдове. Намалява преднатоварването, левокамерното теледиастолично и систолично налягане и ударния обем на сърцето. Понижава системното и белодробното артериално налягане. Подобрява помпената функция на сърцето. Понижава кислородната консумация в миокарда.

Показания: Стабилна и нестабилна стенокардия.

Рискова категория за бременността: B.

Приложение: Началната препоръчителна доза молсидомин е 1 до 2 mg от 3 до 4 пъти на ден, след хранене, а при по-тежки случаи – 2 mg 4 пъти на ден. МДД е 16 mg. При хипотония, ПНВ, ЧН или тежка БН се използват два пъти по-ниски начални ДД.

Нежелани реакции: Преходно главоболие в началото на лечението, зачервяване на лицето, ортостатична хипотензия, по-рядко – гадене, безапетитие, диария. **Противопоказания:** Свързчивост към молсидомин, кардиогенен шок, тежка артериална хипотония, глаукома, вродена лактозна непоносимост, кърмене.

NICORANDIL – INN (АТС код: C01DX16)

● **Angedil®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.). ▲ Никорандил *отваря калиевите канали в съдовите миоцити* и предизвиква артериална (вкл. коронарна) вазодилатация, като по този начин намалява следнатоварването на сърцето. От друга страна подобно на органичните нитрати той разширява също капацитивните съдове и намалява преднатоварването. Потенцира действието на АХЛ.

Показания: Профилактика и продължително лечение на хронична стабилна стенокардия.

Приложение: Началната доза е 10 mg 2 пъти на ден – сутрин и вечер. При пациенти, предразположени към главоболие се започва с 5 mg сутрин и вечер. После ДД се титрира възходящо в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта на пациента. При ПНВ се прилага най-ниската ефективна ДД.

Противопоказания: Данни за повшена чувствителност към никорандил; кардиогенен шок; артериална хипотония или левокамерна недостатъчност с ниско налягане на пълнене; комедикация с инхибитори на PDE5 (поради риск от рязко понижаване на артериалното налягане).

C01E Други лекарства, използвани при сърдечни заболявания

C01EA Простагландини

ALPROSTADIL – INN (АТС код: C01EA01)

● **Alprostapint®** (Pint Pharma GmbH) – инфузионен концентрат 500 mcg/1 ml в стъклена ампула (оп. 5 бр.).
● **Prostavasin® 20** (USB Pharma GmbH) – прах 20 mcg за инфузионен разтвор в стъклена ампула (оп. 15 бр.). Приготвеният разтвор е годен 12 h. ▲ Алпростадилът *in vivo освобождава PGE₁*, който *активира аденилатциклазата* и намалява периферната съдова резистентност, разширява артериолите и прекапилярните сфинктери, подобрява флексибилността на еритроцитите, потиска тромбоцитната агрегация. Засилва доставянето и използването на кислород и глюкоза в исхемизираните тъкани. При новородени с ВСМ)и зависимо от артериалния канал (ductus arteriosus, ductus Botalli) белодробно и/или системно кръвообращение в състояние на екстремна хипоксия или кардиогенен шок преодоляването на критичното състояние значително намлява риска при провеждане на инвазивни изследвания, палиативна или радикална хирургична интервенция.

Показания: Alprostapint – при *ВСМ със зависимо от артериалния канал белодробно кръвообращение*: атрезия (свърхтежка стеноза) на белодробната артерия с интактна междукламерна преграда; атрезия на трикуспидалната клапа; екстремна форма на тетралогия на Fallot и др.; Alprostapint – при *ВСМ със зависимо от артериалния канал системно кръвообращение*: коарктация на аортата, синдром на прекъсната аортна дъга, критична аортна стеноза, хипопластично ляво сърце; Alprostapint – при *транспозиция на големите артерии*; Alprostapint – при *белодробна хипертония*; Prostavasin – при ХОАБ (III и IV ст.), болест на Рейно, мезентериална исхемия, ерготизъм.

Приложение: (1) *Alprostapint в микронедиатрията*. Коцентратът Alprostapint 500 mcg не трябва да влиза в директен контакт с пластмасови повърхности, поради което се препоръчва да се влее *ex tempore* в приготвения разтвор за инфузия. Alprostapint задължително се прилага разреден до 100 или 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза под форма на непрекъсната венозна инфузия чрез префузор или инфузионна помпа през самостоятелен голям венозен път – v. jugularis interna, v. subclavia, v. femoralis. В избрания венозен път не се вливат други лекарства или разтвори (поради риск от болусно увеличаване на дозата). Началната доза под форма на венозна инфузия е 0,05 mcg/kg/min. При цианотичните ВСМ със зависимо от артериалния канал белодробно кръвообращение терапевтичен ефект се развива най-често 30 до 40 min след началото на инфузията, а при ВСМ със зависимо от артериалния канал системно кръвообращение – след окло 3 h. При липса на ефект дозата може да се увеличи на 0,1 mcg/kg/min, максимално до 0,4 mcg/kg/min (с последната доза обаче рядко се постига терапевтичен ефект). След постигане на терапевтичен ефект дозата се понижава до възможно най-ниската, при която се запазва този ефект. Обикновено след постигане на оптимален ефект дозата се намалява до 0,025 mcg/kg/min, а след това в продължение на няколко часа се намалява до възможно най-ниската. В повечето случаи терапевтичен ефект се поддържа с 0,01 mcg/kg/min. Продължителността на инфузията не трябва да превишава 72 h. При инфузия на Alprostapint на новородени с ВСМ задължително трябва да се мониторира: кръвни газове в артериалната кръв (парциално налягане на кислорода и въглеродния диоксид), рН на артериалната кръв, артериално налягане, ЕКГ, сърдечна и дихателна честота, характер на дишането, артериално налягане на долните крайници, оценка на феморалния артериален пулс, часова диуреза. При новородени с т.м. под 2 kg често се наблюдава апнея, което предполага да има готовност за интубация и апаратно дишане. При предозиране на алпростадил, проявяващо се с брадикардия и апнея, инфузията се прекратява и се провежда адекватна терапия, след която инфузията се възобновява внимателно. (2) *Prostavasin при възрастни*: а) *Интраартериална инфузия*: 20 mcg Prostavasin, разредени в 50 ml физиологичен разтвор, се инфузират отначало в доза 10 mcg в продължение на 60–120 min. При необходимост дозата може да бъде удвоена. б) *Интравенозна инфузия*: 40 mcg Prostavasin, разредени в 100 до 250 ml физиологичен разтвор, се инфузират в продължение на 2 h, 1 или 2 пъти на ден.

Взаимодействия: При едновременно приложение на алпростадил с антикоагуланти, цефамандол, цефоперазон, цефотетан, тромбоцитни антиагреганти и фибринолитичи се увеличава рискът от кръвоизливи. При комедикация с алфа-адреносиметични вазодилатативният ефект на алпростадил отслабва. При комедикация с вазодилататори се наблюдава хипотензия.

Нежелани реакции: Дозозависима апнея, фебрилитет, лицева хиперемия, брадикардия, диария, инфекции, хипотензия, тахикардия, припадъци. При по-малко от 1% от случаите са възможни: анемия, анурия, тахипнея, обструктивно дишане, мозъчен кръвоизлив, конгестивна сърдечна недостатъчност, ДИК синдром, отоци, стомашен рефлукс, AV блок от II степен, хематурия, хиперемия, хиперкапнея, кетонова хиперликемия (у новородени на майки със ЗД), свръхвъзбудимост, хипер-/хипокалиемия, хипогликемия, хипербилирубинемия, хипотермия, РДС с дихателна депресия, мускулна (вкл. вратна ригидност), тромбоцитопения, надкамерна тахикардия, камерна фибрилация. Ако инфузията продължи над 10 дни се развива хиперостоза на дългите кости и нарушаване минерализацията на плоските кости; тези НЛР са обратими след прекратяване на инфузията. В единични случаи е наблюдавана хиперплазия на антрумната стомашна мукоза или пилороспазъм. При *i.v.* въвеждане са възможни локални НЛР: еритем, хематом, обрив.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствените продукти, РДС у новородени, спонтанно отваряне на артериален канал, доказване на окончателен затворен d. arteriosus; ХОББ, сърдечни аритмии, СН, белодробен оток; бременност, кърмене.

C01EB Други СС препарати

1. Лекарства

ADENOSINE* – INN (АТС код: C01EB10)

● **Adenocor*** (Sanofi Winthrop) – инжекционен разтвор 6 mg/2 ml в ампули (оп. 6 бр.). ▼ Аденозинът има много кратък $t_{1/2\beta}$ (10 до 30 s). Бъбреците и черният дроб не участват в метаболизма му, поради което неговата ефективност не се променя при бъбречна и/или ЧН. ▲ Аденозинът стимулира специфични мембрани рецептори – A_1 и A_2 , които са свързани съответно с инхибиране или стимулиране на аденилатциклазата, респ. с намаляване или увеличаване вътреклетъчното съдържание на cAMP. Стимулирането на A_1 -рецепторите отваря калиевите канали, инхибира SA и главно AV възела и потиска AV проводимост; предизвиква още бронхоконстрикция и бъбречна вазоконстрикция. Стимулирането на A_2 -рецепторите предизвиква вазодилатация (вкл. коронародилатация), потиска тромбоцитната агрегация и активира ноцицептивните аферентни неврони в сърцето. Вероятно освобождавания при исхемия аденозин участва в механизма на стенокардната болка. Венозната инфузия на аденозин предизвиква артериална хипотензия.

Показания: Парксистемна SV тахикардия с тесен QRS комплекс. При пациенти, претретиран с бета-блокери или болни със СН, аденозинът се предпочита пред верапамил и дилтиазем при лечение на SV тахикардия за избягване на потискащите ефекти върху SA и AV възел. Във връзка с неговия кардиодепресивен и периферен вазодилатиращ ефект верапамилът може да бъде фатален, ако се приложи на болни с камерна тахикардия, докато аденозинът с неговия краткотраен ефект не повлиява вентрикуларната тахикардия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Прилага се само в болници с възможности за сърдечно мониториране и кардиореспираторна реанимация. *Началната доза* при възрастни е 3 mg аденозин (според FDA – 6 mg). Тя се въвежда bolus *i. v.* (за около 2 s). Ако след тази първа доза не се прекъсне надкамерната тахикардия още в първите 1–2 min, допълнително bolus *i. v.* се въвеждат 6 mg. Ако и след втората доза аденозин не се получи терапевтичен ефект, се прилага допълнително трета доза (12 mg bolus *i. v.*). МЕД е 12 mg.

Взаимодействия: Дипиридамол инхибира метаболизирането на аденозина и при едновременното им приложение дозата на аденозина трябва да се намали значително. Метилксантините (кофеин, теофилин) конкурентно изместват аденозина от неговите рецептори и го правят по-малко ефективен.

Нежелани реакции: Хипотензия, главоболие, гръдна болка, инхибиране на SA или AV възел, зачервяване на лицето, скъсяване на дишането/диспнея, хипервентилация, (при 12% от случаите), замаяност, гадене, болки във врата и гърба, замъглено виждане. **Противопоказания:** Бронхиална астма, AV блок от II или III степен, синдром на болния синусов възел.

IVABRADINE – INN (АТС код: C01EB17)

● **Bixbera*** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 и 180 бр.). ● **Brediwal*** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). ● **Corlontor*** (Les Laboratoires Servier) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). ● **Ivabradine Anpharm*** (Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98 и 112 бр.). ● **Ivabradin Mylan*** (Mylan S.A.S.) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100 и 112 бр.). **Ivabradine Teva*** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 7,5 mg (оп. по 14, 28, 56, 84, 98 и 112 бр.). ▼ Оралната бионаличност на ивабрадин, приет в доза 5 mg е 40% (поради изразен first-pass ефект), СПП е 70%, t_{max} 1 h, C_{ss} 10 ng/ml, $t_{1/2\beta}$ 11 h и бъбречен клирънс 70 ml/min. ▲ Ивабрадин е селективен инхибитор на If-смесените натриево-калиеви канали в синусовия възел, отговорни за бавната диастолична деполяризация и честотата на АП. If-каналите са основен регулатор на сърдечната честота, която е важен рисков фактор за развитието на ССЗ. Ивабрадин забавя сърдечния ритъм с 14–15/min, намалява кислородната консумация и хипоксията в миокарда и понижава СС риск. Брадикардната активност на препарата, приложен р.о. в доза 5 mg/12 h, е сравнима с тази на атенолола, приет в доза 50 mg. Предимство на ивабрадина е, че не променя коригирания QT интервал ($QT_c = QT/RR$), не повлиява съществено артериалното налягане, AV проводимостта, реполяризацията и инотропизма на сърцето; не влошава кръвооросването на крайниците.

Показания: (1) За симптоматично лечение на хронична стабилна *angina pectoris* при възрастни пациенти с нормален синусов ритъм, но със сърдечна честота ≥ 70 min при: а) противопоказания, респ. непоносимост към бета-

блокери; б) в комбинация с бета-блокери, ако терапията с последния, приложен в оптимална ДД, не дава адекватен контрол. (2) За лечение на ХСН клас II, III и IV по NYHA със систолна дисфункция, при пациенти в синусов ритъм, при които сърдечната честота е ≥ 75 min, в комбинация със стандартна терапия (включваща бета-блокери или ако лечението с последния е противопоказано, респ. не се понася).

Приложение: Обикновено лечението започва с 5 mg два пъти на ден. Таблетките се приемат по време на хранене. В зависимост от терапевтичния отговор след 3 до 4 седмици дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти на ден. Ако в хода на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно до 50 удара/min или пациентът има симптоми, свързани с брадикардия – световъртеж, уморяемост или хипотензия, дозата трябва постепенно да се намали, вкл. и до допустимата доза от 2,5 mg два пъти дневно. При развитие на трайна брадикардия (сърдечна честота под 50 удара/min) терапията се прекратява. При болни ≥ 75 г. терапията с ивабрадин започва с ниска начална доза – по 2,5 mg сутрин и вечер. Не се налага корекция на ДД при пациенти с БН и КК над 15 ml/min.

Взаимодействия: Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на същия ензим. Затова не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други негови субстрати. Лекарствата инхибитори на CYP3A4 (особено кетоконазол и йозамицин) могат да повишат няколко пъти плазмените концентрации на ивабрадин. Индукторите на този ензим понижават плазмените му нива.

Нежелани реакции: В около 14,5% са наблюдавани *светещи феномени (фосфени)* – преходна яркост в ограничена зона от зрителното поле, провокирани от внезапни промени в осветлението. При 77,5% от случаите фосфените преминават по време на самото лечение, при 24% отзвучават след него и едва при около 1% се налага прекъсване на терапията. Съобщава се също за замъглено виждане. *По-редки НЛР:* брадикардия (при 3,3%) в първите 60 до 90 дни, AV блок от I ст., камерни екстрасистоли, палпитации, надкамерни екстрасистоли; гадене, констипация, диария; главоболие, замаяване (вероятно свързана с брадикардията), световъртеж, диспнея; мускулни крампи; хиперурикемия, хиперкреатинемия, еозинофилия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ивабрадин или лактоза (помощно вещество); сърдечна честота под 60 min преди започване на лечението, кардиогенен шок, ОМИ, тежка хипотензия (артериално налягане под 90/50 mm Hg), тежка ЧН, синдром на болния синусов възел, SA блок, AV блок от III ст., СН III–IV функционален клас по NYHA (поради липса на данни), зависимост от пейсмейкър, нестабилна angina pectoris, комедикация със силни CYP3A4 инхибитори (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, йозамицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, нефазодон*) или с кардиодепресивни калциеви антагонисти, бременност, кърмене, галактозна непоносимост, лактозен дефицит на Lapp, глюкозо-галактозна малабсорбция, пациенти под 18 г.

MELDONIUM* – INN (АТС код: C01EB22)

● **Mildronate*** (Гриндекс АС – Латвия) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.); капсули по 250 mg (оп. по 10 и 40 бр.) и 500 mg (оп. по 10 и 60 бр.). ▼ Оралната бионаличност на продукта е висока (78%). В организма той се разгражда до два метаболита, екскретирани се с урината. Има $t_{1/2}$ от 3 до 6 h, но за пълното му излъчване от организма според изследвания на френски учени са нужни > 120 дни. ▲ Мелдонииум е *структурен аналог на гама-бутиробетаина (ендогенен продукт със съдоразширяващо действие, дължащо се на стимулиране синтеза на азотен оксид в съдовия ендотел)*. Подобрява кръвообращението в исхемизирани тъкани, забавя и отслабва образуването на некротични зони, скъсява възстановителния период. При пациенти с ХСН той увеличава миокардните контракции, повишава прага на издръжливост при физически натоварвания и намалява честотата на стенокардните пристъпи. Максималният му ефект се развива след 1 до 2 h.

Показания: Предписва се на възрастни в комплексната терапия на ИБС, вкл. ОМИ; ХСН; мозъчни инсулти, цереброваскуларна недостатъчност; постоперативен период (за скъсяване срока на рехабилитация); хипертонична и диабетична ретинопатия; хроничен бронхит, бронхиална астма (като имуномодулатор); понижена работоспособност; физическо пренапрежение.

Приложение: (1) При стабилна стенокардия мелдонииум се приема орално в доза 250 mg/8 h 3 до 4 дни, след това се продължава с 250 mg/8 h през интервали от 3 до 4 дни в продължение на 45 дни. (2) При ОКС и ОМИ мелдонииум се въвежда струйно i.v. в доза от 500 до 1000 mg един път на ден, после се продължава с орално приложение в доза 250 mg/12 h 3 до 4 дни, след което – по 250 mg/8 h два пъти в седмицата. (3) В острата фаза на нарушенията в мозъчното кръворосяване препаратът се въвежда i.v. в ДД от 500 до 1000 mg в продължение на 10 дни. След това той се приема орално в същата ДД, разделена в 2 или 4 приема. (4) При дистрофични и съдови заболявания на ретината мелдонииум се инжектира *парабулбарно* в доза 50 mg/0,5 ml/24 h в продължение на 10 дни. (5) При физическо пренатоварване се приема в доза 250 mg p.o. през 8 или 6 h в продължение на 10 до 14 дни.

Предупреждение: От 1.01.2016 г. по решение на WADA мелдонииум е включен към допинговите препарати по предложение, направено от допинговата организация на САЩ в навечерието на лятната олимпиада в Бразилия (2016 г.).

Взаимодействия: Мелдонииум потенцира действието на СГ, коронародилаторите, адренергичните инхибитори.

Нежелани реакции: Много рядко – диспнея, тахикардия, промени в артериалното налягане, алергични прояви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към мелдонииум, бременност, лактация, повишено вътречерпно налягане, вътречерпни тумори, нарушен венозен отток.

RANOLAZINE – INN (АТС код: C01EB18)

● **Ranexa*** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – таблетки по 375 и 500 mg. ▲ Ранолазин *намалява миокардния натриев инфлукс*. В резултат се нарушава дейността на мембранните натриево-калциеви канали и се *потиска калциевия инфлукс в миокарда*, което води до *миокардна и коронарна релаксация*, подобряване на коронарното кръвооросяване и облекчаване на стенокардната симптоматика.

Показания: За адювантна терапия при възрастни пациенти със стабилна стенокардия, ако заболяването е неадекватно контролирано, а също при непоносимост към лекарства от първа линия (бета-блокери и/или калциеви антагонисти).

Приложение: Оралната терапия започва с 375 mg два пъти на ден. МДД е 1500 mg, разделена на два приема.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, констипация, астения.

TRIMETAZIDINE – INN (АТС код: C01EB15)

● **Apstar® 35** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки с удължено освобождаване 35 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.).
● **Energotrim®** (Sandoz d.d.) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Moduxin MR®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 60, 120 и 180 бр.). ● **Neotri MR®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 60 бр.). ● **Prectazidine MR®** (Медика АД) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Predozone*** (Labormed Pharma S.A.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Predictal MR®** (Servier) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. 60 бр.). ● **Pretimetcal®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки с удължено освобождаване 35 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **TevaTrim®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 30 mg (оп. по 30, 60, 90, и 100 бр.). ● **Trimductal®** (Софарма АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 15 и 60 бр.). ● **Trimepect®** (PharmaSwiss Eesti OÜ) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Trimetacor®** (Alvogen IPCo S.àr.l) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trimetazidine DC PR®** (Dema Consult s.r.o.) – таблетки 35 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Trimetazidine Ratiopharm*** (Ratiopharm GmbH) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Trimetazidine Vitania®** (Merckle GmbH) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 20, 60 и 120 бр.). ● **Trimetazigen MR®** (Mylan S.A.S.) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 20, 30, 40, 60 и 90 бр.). ● **Vascotasin®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 35 mg с изменено освобождаване (оп. 60 бр.).
▼ Триметазидин с модифицирано освобождаване (MR) на активната субстанция има удължено концентрационно плато до 11 h. ▲ Той потиска дълговерижната 3-кетацил СоА тиолаза и пренасочва метаболизма към окисление на глюкозата чрез инхибиране окислението на мастни киселини. Това засилва синтеза на АТФ и намалява ацидозата в тъкани, подложени на хипоксия и исхемия и води до висока антиангиогенна и антиисхемична ефективност. Оптимизира се митохондриалния енергиен метаболизъм и се обезпечава енергийно Na^+/K^+ трансмембранна помпа. Увеличава се коронарния резерв и се осигурява миокардна цитопротекция.

Показания: За симптоматично лечение на angina pectoris при възрастни, които не са адекватно контролирани или имат непоносимост към други антистенокардни лекарства от първа линия (*бета-блокери и/или калциеви антагонисти*).

Приложение: Таблетките триметазидин от 35 mg се премат по една сутрин и вечер по време на хранене, а тези от 20 mg – 3 пъти на ден. На фона на триметазидин ДД от органични нитрати значително намалява. При пациенти с ИБС толерантността към физическо натоварване се проявява след двуседмично лечение.

Нежелани реакции: Астения; замаяност, сънливост или бесьние, *двигателни нарушения* (паркинсонизъм, различни видове тремор, нестабилна походка), *отзвучаващи* около 4 мес. след прекратяване на терапията; палпитации, екстрасистоли, тахикардия, ортостатична хипотония; обрив, сърбеж, уртикария, остра генерализирана екзантема, пустулоза, ангиоедем; агранулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура; изключително рядко – хепатит.
Противопоказания: Повишена чувствителност към триметазидин.

2. Фитопрепарати и ХД

ADLiquid™ CARDIO SUPPORT (AD Medicine) – колоиден разтвор 237 ml в тъмна бутилка (оп. 1 бр.). ХД. В 15 ml *колоиден разтвор* с вкус на праскова се съдържат: ретинол палмитат 1500 mcg, бета-каротин 7 mg, аскорбинова киселина 300 mg, токоферол 100 mg, рибофлавин 5.1 mg, никотинамид 20 mg, пиридоксин 10 mg, фолиева киселина 400 mcg, цианокобаламин 30 mcg, калций 75 mg, магнезий 30 mg, цинк 5 mg, селен 100 mcg, мед 1 mg, манган 2 mg, калий 70 mg, екстракт от глог 50 mg, банан 50 mg, прах от листа на спанак 10 mg, екстракт от листа на люцерна 5 mg, екстракт от листа на G. biloba 25 mg, коензим Q₁₀ 5 mg, оризово масло 150 mg, концентрат от растителни стероли 50 mg, карнитин 50 mg, хесперидин 50 mg и ликопен 300 mg. Общото количество въглехидрати е 750 mg/15 ml, а енергийната му стойност – 3 kcal/15 ml.

Препаратът подобрява помпената функция на сърцето и е средство за възстановяване на миокарда и регулиране на сърдечната фреквенция. С колоидната лекарствена форма се осигурява висока степен на СЧ резорбция на БАВ на тази ХД, която се препоръчва при пациенти със ССЗ (АХ, ИБС, СН, хиперхолестеролемия, вирусен миокардит, кардиомиопатии) и спортисти. Препоръчителната ДД е от 10 до 15 ml. ДД се разпределя в 1 до 3 орални приема преди хранене. Може да се разрежда с вода или сок.

CARDIOLANT® (Dr Willmar Schwabe GmbH) – филм-таблетки, съдържащи сух екстракт от цветовете и листата на *глог* (оп. по 50 и 100 бр.). ДД 3 x 1–2 таблетки.

LEVOCARNITINE (вж. гл. А16АА)

UBIQUINONE (ХД)

● **Coenzyme Q₁₀** (Schmidt-N, Naturpharma, Walmark) – капсули 15 mg (оп. 60 бр.). ● **Coenzyme Q₁₀ plus** (PM International) – капсули, съдържащи 30 mg убиквинон и 36 mg токоферол и емулсия за орално приложение във флакони по 30 ml, съдържаща 30 mg/ml убиквинон и 36 mg/ml токоферол. ● **Коензим Q₁₀** (Sopharma AD – Jamieson Lab.) – капсули

120 mg (оп. 30 + 30 бр.). Активните съставки на *Coenzyme Q10 plus* се намират в *емулсионна основа*, поради което имат *висока СЧ резорбция*. При ИБС е намалена продукцията на АТФ поради нарушен енергиен митохондриален метаболизъм. В клетките се натрупват междинни метаболити (лактат, ацетил-СоА и др.), които увреждат биомембраните и нарушават миокардната функция. *Ubiquinone* е компонент на митохондриалната дихателна редокс-система. Той стимулира синтеза на АТФ и възстановява понижента съкратимост на миокарда. В условията на тежка исхемия той може да намали размера на развиващата се миокардна некроза. Тъй като убиквинон не води непосредствено до повишаване на коронарния кръвоток, както и до понижаване на кислородната консумация, неговият *антиангинален ефект се проявява бавно* в продължение на 1–3 мес. Убиквинон има *биостимулиращ, антиоксидантен и известен атеропротективен ефект*. Подобрява СС и когнитивната функция, сперматогенезата и мъжкия фертилитет. Назначава се *орално* в ДД 30 mg, разделена на 3 ЕД. Препаратът Коензим Q₁₀ от 120 mg се приема в ДД 1 капсула.

TINCTURA ADONIDIS VERNALIS („Евелин-29“) – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Спиртна тинктура, получена от *Herba Adonidis vernalis titrata*. В 1 g тинктура има 54 k. Прилага се като поддържаща терапия при начална форма на СН и в паузите на дигиталисова терапия. Приема се от 5 до 15 k 3–4 пъти на ден.

TINCTURA CONVALLARIAE MAJALIS („Евелин-29“) – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Приготвя се от стръковете на момината сълза – *Convallariae majalis*. Съдържа карденолидите *конвалотоксин* и *конвалозид*, които нямат кумулативен ефект. Положителното им инотропно действие е слабо. Прилага се като поддържаща терапия при начална форма на СН и в паузите на дигиталисова терапия. Приема се 10–20 k 2–3 пъти на ден. МДД е 60 k. Често се комбинира с *Tinctura Valerianae* и *Tinctura Crataegi*.

TINCTURA CRATAEGI OXYACANTHAE (Evelin – флакони 20 ml (оп. 1 бр.). Получава се от надземната част на глога – *Crataegus oxyacantha L.* Съдържа кверцетрин, кверцетин, терпенови киселини. Подобрява коронарното кръвообращение. Показана е при сърдечна невроза, ангионеврози, леки форми на пароксизмална тахикардия. Предписва се по 15 до 20 k 3–4 пъти на ден (обикновено с равни части *Tinctura Valerianae* и *Tinctura Convallariae majalis*).

С02 АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

Фармакологична класификация на АХЛ

- 1 Лекарства, действащи върху РААС
- 2 Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали)
- 3 Лекарства, намаляващи повишения симпатиков тонус
- 4 Диуретици
- 5 Миотропни АХЛ
- 6 Перорални комбинирани АХЛ
- 7 Лекарства, ефективни при хипертонични кризи
- 8 Препарати, показани при белодробна АХ

Клиничната класификация на АХЛ се основава на тяхната фармакодинамика и на патогенезата на АХ. Тя предлага възможности за рационални комбинации и има следния вид: **А:** АСЕ инхибитори и АТ₁-инхибитори. **В:** Бета-блокери. **С:** Калциеви антагонисти. **Д:** Диуретици.

Артериалното налягане трябва да се поддържа през цялото денонощие, вкл. в ранните сутрешни часове (особено след полунощ от 4 до 8 часа сутринта), в нормални стойности. Както отбелязва проф. д-р Св. Торбова (2014), председател на Българската лига по хипертония, има промяна във възприеманите доскоро норми за прицелните стойности на артериалното налягане и вече не важи правилото „Колкото по-ниско, толкова по-добре“. Когато при домашни условия се измерва кръвното налягане, **за норма вече се приема 135/85 mm Hg**. За пациенти над 60 г. днес възприетите от кардиолозите прицелни стойности са **140/90 mm Hg**, а при хора над 80 г. – **150/90 mm Hg**. Най-меродавни са стойностите на кръвното налягане, измерени сутрин при ставане от сън и в края на деня към 5 или 6 часа след обед.

Compliance (съучастие, съпричастност) на пациента. Успехът в лечението на АХ в изключително голяма степен зависи от осъзнатото съгласие и постоянното сътрудничество (съпричастност) на пациента към предписаното лечение, диета и стил на живот. Клиничите наблюдения показват, че хипертонично болните проявяват нисък compliance.

Ранното започване на фармакотерапията на АХ и нейното непрекъснато съчетаване с многофакторен рисков контрол са с доказани предимства. Вероятно затова големият и високо ерудиран наш клиницист *акад. Ч. Начев* (1936–2005) обичаше да казва, че *“ССЗ са сбъркан начин на живот”*. Многофакторният рисков контрол включва: 1 поддържане на ИТМ във физиологични граници (18,5–24,9); 2 прекратяване на тютюнопушенето (хроничната никотинова зависимост нарушава функциите на ВНС, особено в периода от 22 часа вечерта до 8 часа сутринта, което се изразява в понижаване на барорефлекторната чувствителност и увеличаване на плазмените нива на катехоламините); 3 лечение на метаболитния синдром и ограничаване приемането на сол (натриев хлорид) с храната до 5 g/24 h; 4 спиране или поне ограничаване консумацията на алкохолни напитки до еквивалентното на 28 ml/24 h количество чист етанол (респ. 130–150 ml сухо червено вино на ден); 5 ограничаване консумацията на наситени (животински) мазнини; 6 отказ от злоупотреба с кафе и кофеин-съдържащи напитки; 7 увеличаване консумацията на риба (≥ 3 пъти седмично); 8 редовна консумация на повече пресни зеленчуци и плодове, съдържащи калиеви, калциеви и магнезиеви соли, плюс умерена всекидневна физическа активност без изометрични упражнения; 9 избягване на нервно-психическите

напряжения, семейния и психосоциалния стрес; ● нормализиране на липидния статус и плазмените нива на хомоцистеин.

☞ **Адювантни лекарства.** Контролът на *липидния статус* с лекарства (статини и др.) и подходящата балансирана диета, както и редовното профилактично приемане на **тромбоцитни антиагреганти** (напр. аспирин 100 mg/24 h) забавя значително прогресирането на атеросклерозата и АХ. Използването на **ноотропи** (*пирацетам*) и **церебрални вазодилатори** (нимодипин, флунаризин, винпоцетин, нафтидрофурил) е важно за профилактиката на мозъчно-съдовите инциденти. Интермитентното (през няколко дни) използване на **анксиолитици** помага за намаляване на стреса, осигурява 8-часов сън и не води до зависимост. Трябва да се има предвид, че много от АХЛ могат да влошат липидния статус (напр. повечето β-блокери и салуретици).

☞ **Високата честота на сърдечния ритъм** е самостоятелен рисков фактор за развитие на ССЗ. Нейното поддържане при покой в рамките на 55–60 удара/мин намалява значително СС риск. В редица случаи това може да се постигне с бета-блокери, непритежаващи ISA.

C02A Антиадренергични лекарства с централно действие

C02AA Алкалоиди на *Rauwolfia* и комбинирани АХЛ, съдържащи резерпин

RESERPINE* – INN (АТС код: C02AA02) – таблетки по 0,1 и 0,25 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има рК_{6,1}, р.о. *бионаличност* 40%, СПП 96%, *t*_{1/2} 50 до 100 h. Премахва плацентарната и ХЕБ. Екскретира се предимно с жлъчката и по-малка част с млякото. ▲ Проявява антихипертензивен ефект в ниски дози и антипсихотичен – във високи. Антихипертензивният ефект се обяснява с преминаване на резерпина през пресинаптичната адренергична мембрана в аксоплазмата, където той свързва и блокира *транспортния протейн, пренасящ NA във везикулите*. Норадренергичните везикули се изтощават и *артериалното налягане се понижава*. Намалява се също периферното съдово съпротивление и сърдечният дебит. Докато за антихипертензивния ефект значение има изтощаването на NA-ергичните депа в периферните адренергични неврони, антипсихотичният ефект на резерпина се обяснява с изтощаване на депата на *катехоламини* и 5-HT в синапсите на ЦНС.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: За лечение на АХ резерпинът се назначава *орално след хранене* в начална ДД 0,1–0,25 mg.

Взаимодействия. Резерпинът потискащото действието на барбитуратите и алкохола върху ЦНС. Антихипертензивният му ефект се увеличава при *комедикация с диуретици, респ. диуретици и вазодилатори*. Тези препарати се прилагат *орално от половин до 1 таблетка 1 път на ден сутрин след закуска* и имат по-малко НЛР, защото резерпинът в тях е в ниска доза (0,1 mg).

Нежелани реакции: Сънливост (при 40 до 50% от пациентите), удължаване времето на сънуване, психическа депресия (при 25%), ажитирана депресия, кошмарни сънища, отслабване на вниманието, суицидни опити, паркинсонизъм, хореоатетози, малкомоозъчна симптоматика, гърчове (рядко), нарушено зрение, удължаване на реакционното време и отслабване способността за шофиране, миоза, птоза, намалено либидо, еякулационни нарушения; ксеростомия, повишение на тонуса и перисталтиката на СЧТ, колики, диария, хиперацидитет (активиране на язвена болест), СЧ улцерации и хеморагии, повишен апетит, хиперсаливация, увеличаване на т.м.; брадикардия, ектопичен сърдечен ритъм, СС лабилност (особено при наркоза), СН, промени в ЕКГ; назална конгестия (при 25 до 40% от случаите) и нарушено хранене на кърмачетата при приемане на резерпин от майката, засилване на бронхиалната секреция и бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма, диспнея (при 5 до 11% от случаите); нарушаване на менструалния цикъл, потискане на фертилитета, извънпуерперална лактация, гинекомастия; тромбоцитопения и агранулоцитоза; отоци; обриви; фалшиво позитивиране на теста за антигела срещу ядрени фактори. **Противопоказания:** Сърдечна декомпенсация, брадикардия, коронарна и церебрална склероза, нефросклероза, язвена болест на стомаха и дуоденума, паркинсонизъм, депресия, епилепсия, феохромоцитом.

C02AB Метилдопа

METHYLDOPA – INN (АТС код: C02AB01)

● **Dopegyt**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 250 mg в стъклен флакон (оп. 50 бр.). ▼ Оралната бионаличност на метилдопа варира в широки граници (26–58%). Препаратът има *t*_{1/2} 2 h при НБФ и 4 h – при анурия, СПП <16%. ▲ Като конкурентен антагонист на DOPA метилдопа блокира едно от звената в синтеза на NA. Освен това той се метаболизира до алфа-метил-NA (лъжлив медиатор), който се натрупва в депата вместо NA, освобождава се под влияние на АП и стимулира α₂-адренергичните рецептори във вазомоторния център. Антихипертензивният ефект на метилдопа е по-добре изразен в изправено положение на пациента, отколкото в легнало. Сърдечният ударен обем, периферната съдова резистентност и бъбречният кръвоток се повлияват незначително. Максимално понижение на артериалното налягане се наблюдава 4–6 h след приемане на 250–500 mg метилдопа и продължава 24–48 h. При курсова терапия антихипертензивният ефект се проявява трайно след 2–5 дни. При продължителна 30–45-дневна терапия антихипертензивният ефект на препарата отслабва. След неговото спиране артериалното налягане се повишава бързо.

Показания: АХ (вкл. през време на бременността).

Рискова категория за бременност: В (р.о.).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Обикновено се започва с 250 mg p.o. 2–3 пъти на ден. ДД се увеличава с по 250–500 mg през 3 дни. МДД метилдопа е 3 g. ДД, по-ниски от 500 mg, най-често са без ефект. Обикновено метилдопа се комбинира със салуретици.

Взаимодействия: Потенциране действието на хипнотиците, усилване на депресията, предизвикана от резерпина.

Нежелани реакции: Увеличение на лактацията (при жени, които кърмят); седация, по-силно изразена през първите дни и отзвучаваща след 15–20 дни; сънливост, психическа депресия (налагаща прекратяване на терапията), халюцинации, позитивиране теста на Кумбс (в около 20% от случаите) и на теста за противоядрени антитела, гранулоцитопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, фебрилитет, задръжка на течности, повишаване на плазмения обем, отслабване на либидото, ортостатична хипотензия (рядко), влошаване на ИБС, паркинсонизъм, чернодробни нарушения, повишаване на алкалната фосфатаза и пикочната киселина в кръвта; позитивиране на аминотрансферазите и тестовете за феохромоцитом. **Противопоказания:** Чернодробни заболявания, феохромоцитом, паркинсонова болест, БН.

C02AC Клонидин и производни

CLONIDINE – INN (АТС код: C02AC01)

● **Chlophazolin**[®] (Sopharma AD) – ампули 0,15 mg/1 ml (оп. по 10 и 50 бр.); таблетки 0,15 mg (оп. 50 бр.). ▼ Има p.o. бионаличност 95%, t_{max} 3–5 h, $t_{1/2}$ 6–10 h, Vd 2,1 l/kg, СПП 20–40% и ТПК 0,2–2 ng/ml. ▲ Клонидин е *имидазолиново производно* – агонист на пре- и постсинаптичните α_2 -адренергични рецептори предимно в nucleus tractus solitarii и в значително по-малка степен – на имидазолиновите I_1 -рецептори във вазомоторния център на продълговатия мозък. *Стимулирането на пресинаптичните α_2 -рецептори намалява норадреналиновата екзоцитоза, отслабва симпатиковия тонус и понижава артериалното налягане.* При еднократен орален прием на клонидин антихипертензивният му ефект се проявява след 30–60 min и в зависимост от дозата продължава 6–10 h. Периферният агонистичен α_2 -адренергичен ефект на клонидин има по-малко значение за неговата хипотензивна активност. Клонидин и аналозите му (метилдопа, гуанфацин*) потискат освобождаването на катехоламини от хромафинните клетки на надбъбречната медула. Общата съдова резистентност се повлиява слабо. Намалява венозният рефлукс. Понижават се плазмените нива на ренин, както и рениновата секреция. Клонидин притежава *седативен ефект*, дължащ се на стимулиране на α_2 -адренергичните рецептори в locus caeruleus. За разлика от резерпина клонидин *потиска стомашната секреция*. При епидурална апликация (30–40 mcg/h) има значителен аналгетичен ефект.

Показания: АХ; лекарство от II ред за облекчаване на хероиновия или никотиновия абстинентен синдром; профилактично при мигрена, глаукома и диария, свързана със ЗД; епидурално (в комбинация с опиоидни аналгетици) при много силна и рефрактерна на други лекарства туморна болка.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Обикновено *при възрастни* клонидиновата терапия започва със 75 mcg (= половин таблетка) два или три пъти дневно p.o. През интервали от 3–4 дни ДД може при необходимост да се повишава със 75 mcg до 150–300 mcg от 2 до 3 пъти на ден. МДД за възрастни е 1,2 mg орално в клинични условия. Артериалното налягане се контролира добре, ако ДД се раздели на 3 приема. При *хипертонични кризи* клонидинът се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 0,15 до 0,30 mg при *мониторинг* през 10 min на артериалното налягане, пулса и ЕКГ. Преди венозно инжектиране 0,15 mg клонидин се разреждат с 10–20 ml физиологичен разтвор. Влива се много бавно – за 10–15 min. За предотвратяване на ортостатични НЛР пациентът трябва да остане на легло в следващите 1–2 h. При парентерално приложение хипотензивният ефект на клонидина се проявява след около 10–12 min, достига максимум след 30 до 60 min и продължава от 3 до 7 h. При необходимост дозата може да се повтори. МДД клонидин парентерално е 0,75 mcg. В случай, че няма възможност да бъде инжектиран, при хипертонична криза клонидинът може да се приложи сублингвално или орално в доза 1 таблетка.

Нежелани реакции: *Ксеростомия* (дозозависима), гадене, *запек, главоболие, световъртеж*, шум в ушите, отпадналост, *спиналгия*, ортостатична хипотония, тахикардия, *гръдни болки, сънливост, удължаване на реакционното време и влошаване способността за шофиране*, депресия, безпокойство, тремор, замаяност, объркване, отслабване на либидото, еректилна дисфункция, *синдром на отнемане*. При развитие на импотенция и нарушения в AV проводимостта клонидиновата терапия трябва постепенно да се прекрати. Внезапното спиране на клонидин (вкл. ненавреме взетата доза!) може да предизвика при около 14% от пациентите още през 1-ия ден *синдрома на отнемане*, който протича с главоболие, сърцебиене, хипертонична криза, вазомоторни нарушения на крайниците. *При бързо i.v. приложение на клонидин е възможно начално преходно повишение на артериалното налягане, свързано със стимулиране на постсинаптичните α_1 -адренергични рецептори.* **Противопоказания:** Тежки форми на мозъчна атеросклероза, СН, алкохолизъм, феохромоцитом, синдром на болния синусов възел; шофиране.

GUANFACINE – INN (АТС код: C02AC02)

● **Intuniv**[®] (Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd) – таблетки с удължено освобождаване по 1, 2, 3 и 4 mg (оп. по 7, 28 и 84 бр.). ▼ Има висока перорална бионаличност (80%), елиминационен $t_{1/2}$ 17 h и бъбречна екскреция. ▲ Гунафацин е селективен агонист на пресинаптичните α_{2A} -рецептори, локализирани в префронталния кореткс и locus caeruleus. Той намалява пресинаптичната екзоцитоза на NA, допринася за префронталната кортикална регулация на вниманието и поведението при когнитивен дефицит. Отслабва периферния симатиков тонус, поради което понижава артериалното налягане.

Показания: *Хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието при деца от 6 до 17 г., за които стимулантите са неподходящи, не се понасят добре или са неефективни. Гуанфацин е част от цялостна програма за лечение на това хиперкинетично разстройство в комбинация с психологични, образователни и социални мерки.*

Приложение: Препоръчаната начална ДД гуанфацин при всички пациенти е 1 mg/24 h.

Предупреждения и предпазни мерки: През първата година ДД гуанфацин се титрира на всеки 3 мес. с цел да се минимизират НЛР (особено сомнолентост, хипотензия, промени в пулсовата честота, повишаване на т.м.). Сънливост се развива обикновено в началото терапията и продължава около 2 до 3 седмици.

Нежелани реакции: С честота > 10% – ксеростомия, сънливост, отпадналост, замаяност, главоболие, *констипация*, болки в корема. С честота от 1 до 10% – алопеция, астения, паметови смущения, повишен апетит, депресия, дерматит, диспепсия, дисфагия, хипокинезия, *хипотензия, тахикардия/брадикардия*, импотенция, диафореза, понякога безсъние, сърбеж, гадене, *синдром на отнемане*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или помощните вещества.

MOXONIDINE – INN (АТС код: C02AC05)

● **Moxogamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филм-таблетки по 0.2, 0.3 и 0.4 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.).
● **Moxonigen**[®] (Generics Ltd) – филм-таблетки по 0.2 и 0.4 mg (оп. по 10, 38, 30 и 100 бр.). ● **Physiotens**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки по 0.2 и 0.4 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Пероралната бионаличност на моксонидин е висока (88%). Излъчва се с урината в 80% в непроменен вид. Елиминационния му полуживот при НБФ е около 2,5 h, а при УБФ – 7 h. ▲ Моксонидин е *селективен агонист на имидазолиновите I₁-рецептори, локализиран в мозъчния ствол и проксималните извити каналчета на бъбреците. С имидазолиновите I₁-рецептори катехоламините (DA, NA и адреналин) не се свързват.* Моксонидин отслабва симпатиковия съдов тонус и понижава артериалното налягане.

Показания: Лека до средно тежка АХ.

Приложение: Лечението започва с ДД 0,2 mg. При необходимост след 3 седмици ДД може да се повиши на 0,4 mg, разделена на 1 или 2 приема. Ако и тази ДД е недостатъчна, след още 3 седмици тя може да се повиши на 0,6 mg. МЕД моксонидин за възрастни е 0,4 mg, а МДД – 0,6 mg. При необходимост от прекратяване на моксонидиновата терапия, това трябва да става чрез постепенно пнижаване на ДД.

Взаимодействие: Моксонидин може да повиши действието на ТЦА, а последните може да намалят неговата активност (не се препоръчва едновременното им приложение). Седативният ефект на бензодиазепините и алкохола може да се засили при едновременно приложение с този продукт. Ако моксонидин се използва в комбинация с бета-блокери и по някаква причина терапията с тези две лекарства трябва да се спре, първо постепенно се спира бета-блокертът и след няколко дни моксонидин. При използване на моксонидин от пациенти с AV блок I степен се изисква повишено внимание.

Нежелани реакции: Ксеростомия, главоболие, отпадналост, световъртеж (особено в началото на терапията), депресия, тревожност, гадене, констипация, смущения в съня, седация, отоци с различна локализация, ортостатична хипотензия, брадикардия, нарушения в мисловните процеси, шум в ушите, замаяност, ортостатична хипотензия, *болка в гърба или шията, парестезии по крайниците, гинекомастия, загуба на либидото, синдром на отнемане*.

Противопоказания: Повишена чувствителност към моксонидин или някое от помощните вещества на таблетките, анамнестични данни за ангионевротичен оток, синдром на болния синусов възел, SA блок, AV блок от II или III степен, малигнен аритмии, СН, тежка ИБС или нестабилна *angina pectoris*, КК под 30 ml/min, *caludicatio intemittens*, болест на Raynaud, паркинсонова болест, епилепсия, глаукома, депресия, бременност, кърмене, деца под 16 г.

RILMENIDINE – INN (АТС код: C02AC06)

● **Rilmenix**[®] (Тева Фармасюткикълс България ЕООД) – таблетки 1 mg (оп. по 28, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Tenaxum**[®] (Les Laboratoires Servier) – таблетки 1 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има бърза и 100% р.о. бионаличност, СПП 10%, T_{max} 2 h, МПК 3,5 ng/ml и t_{1/2β} 35 h. Метаболизира се в сравнително слаба степен в черния дроб. Около 65% от приетата доза се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Рилменидин е *селективен агонист на имидазолиновите I₁-рецептори в мозъчния ствол и проксималните извити каналчета на бъбреците.* Свързването му с тези рецептори в мозъчния ствол потиска симпатиковия съдов тонус и понижава артериалното налягане, а в проксималните извити каналчета води до намаляване задържането на натриеви йони и вода. С *имидазолиновите I₁-рецептори катехоламините не се свързват.* Антихипертензивният ефект на рилменидин е дозозависим и продължава 24 h. В терапевтични дози не повлиява сърдечната дейност, не предизвиква задръжка на натрий и други електролитни нарушения, не променя глюкозията толеранс и метаболитния статус на пациента.

Показания: АХ.

Приложение: По 1 mg на ден орално (сутрин по време на хранене). При недостатъчна ефективност след 30-дневно лечение ДД се повишава на 2 mg. При КК >15 ml/min не се налага промяна в дозовия му режим.

Нежелани реакции: Астения, тахикардии, безсъние или сънливост, епигастралгия, ксеростомия, диария, еритем, обриви, сърбеж, оток, ортостатичен колапс, сексуални нарушения, безпокойство, депресия; синдром на отнемане (при около 6% от пациентите). При *предозиране* се наблюдава значителна хипотензия и нарушения на условнорефлекторните реакции. По преценка на лекаря се прави стомашна промивка и може да се използват адреномиметици. Рилменидин се елиминира лесно с урината. **Противопоказания:** Тежка депресия, КК <15 ml/min, консумация на алкохол, шофиране по време на терапия, свръхчувствителност към рилменидин, бременност, кърмене, деца.

C02C Антиадренергични лекарства с периферно действие

C02CA Алфа-адренергични блокери

DOXAZOSIN – INN (АТС кодове: C02CA04)

● **Cardura**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ● **Cardura XL**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки с изменено освобождаване по 4 и 8 mg (оп. по 28 бр.). ● **Doxazosin Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd.) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 10, 14, 15, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Doxazosin Tchaikapharma**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Hyzazin**[®] 4 (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 4 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 28, 30, 50, 98 и 100 бр.). ● **Kamiren**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 1, 2 и 4 mg (оп. по 30 бр.). ● **Kamiren XL**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 4 mg с изменено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Zoxon**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▲ Доксаозин е селективен конкурентен блокер на постсинаптичните α_{1A} -адренергични рецептори, притежаващ 50% от блокиращата активност на празозин. Той понижава артериалното налягане. Отстранява също и симптомите на дисфункция на пикочния мехур.

Показания: АХ в комбинация с други АХЛ; за бързо облекчаване симптомите на дисфункция на пикочния мехур при ДХП.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Началната ДД доксаозин за възрастни е 1 mg р.о. При необходимост през 1–2 седмици ДД може да се удвоява, съответно на 2, 4, 8 и максимално 16 mg. ПД е 2–4 mg/24 h.

Взаимодействия: Доксаозин отслабва ефектите на НСПВЛ. Диуретиците и бета-блокери засилват неговата антихипертензивна активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, депресия, палпитации, аритмия, хипотензия, шум в ушите, отпадналост, сънливост или възбуда, астения, ксеростомия, повръщане, диария или запек, отслабване на либидото; болки в скелета, рамото, шията, гърба; зрителни смущения, конюнктивит; ринит, епистаксис. При *предозиране* – тежка хипотензия, тахикардия, замаяност.

PRAZOSIN – INN (АТС код: C02CA01)

● **Prazosin Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки 2 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▼ Има екстензивен чернодробен метаболизъм, р.о. бионаличност 43–82%, СПП 92–97% и $t_{1/2}$ 2–4 h. ▲ Антихипертензивният ефект на празозина се дължи на блокиране на постсинаптичните α_1 -адренергични рецептори в артериолите и вените, понижаване на тоталната съдова резистентност и артериалното налягане. Празозин не блокира пресинаптичните α_2 -рецептори и не нарушава отрицателната обратна връзка, контролираща норадреналиновата екзоцитоза. Той не предизвиква компенсаторна тахикардия, не увеличава сърдечния ударен обем, *не повишава плазмената ренинова активност и не повлиява липидния статус.*

Показания: АХ, резистентна на фармакотерапия ХСН (в ниски ДД), болест на Raynaud.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Лечението започва с ниска орална доза празозин (обикновено 0,5–1 mg еднократно вечер) с цел изпитване поносимостта на пациента и за предотвратяване развитието на ортостатична хипотония. Стандартната дозировка много често е 1–2 mg 2–3 пъти на ден. МДД а възрастни е 20 mg. Антихипертензивният ефект на препарата се проявява най-добре след 4–6-седмично лечение и се запазва няколко дни след спиране на терапията. След многомесечна терапия обаче обикновено антихипертензивният ефект на празозин значително отслабва. Празозин може да се комбинира със салуретици.

Нежелани реакции: Световъртеж, главозамаяване, сърцебиене, главоболие, шум в ушите, отпадналост, често уриниране, повдигане, нарушения на съня, ортостатичен колапс. Празозинът има *висок афинитет към α_1 -рецепторите във вените*, което обяснява ортостатичните реакции още при първото му приемане (first dose), както и благоприятния му ефект при СН. *Ортостатичната хипотония* се проявява обикновено в първите 30–120 min след оралния прием. Тя е *дозозависима* и може да се наблюдава както през първите дни на лечението, така и през целия терапевтичен курс. Почувствителни в това отношение са ПНВ, а също и болни с намален кръвен обем или с ограничение на солта в диетата. При болни със СС недостатъчност ортостатична хипотония се наблюдава значително по-рядко. Около 20% от лекуваните с празозин пациенти са "nonresponders" и не реагират при лечение. **Противопоказания:** Деца под 12 г.; стенокардия пристъпи, ОМИ; застойна СН, дължаща се на аортна стеноза, митрална стеноза, констриктивен перикардит, сърдечна тампонада или белодробна емболия; тежка БН, повишена чувствителност към празозин, шофиране по време на терапията.

URAPIDIL – INN (АТС код: C02CA06)

● **Tachyben**[®] (EVER Neuro Pharma GmbH) – инжекционен разтвор 25 mg/5 ml и 50 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/20 ml в ампули (оп. 5 бр.). ▼ Антихипертензивният ефект на урапидил се дължи на: а) *селективно блокиране на алфа-адренергичните рецептори в резистивните съдове* (периферно действие) и б) *модулиране активността на СС център* (водещо до понижаване на симпатиковия тонус).

Показания: Хипертонични кризи; тежки форми на АХ; АХ, резистентна на лечение.

Приложение: (1) *Венозно* в доза от 10 до 50 mg урапидил се инжектира бавно при постоянно мониториране на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се проявява в рамките на първите 5 min. Същата доза (10 до 50 mg) при необходимост може да се повтори. (2) *Интравенозната инфузия* се използва за поддържане на стойностите на артериалното налягане, постигнати след венозната инжекция. Препоръчваната начална скорост на инфузия е 2 mg/min. ПД е 9 mg/h (респ. 250 mg урапидил, разредени с 500 ml разтворител, съответстващо на 44 μ g/2.2 ml/1 mg). Урапидил се разрежда с физиологичен разтвор или с глюкоза (5% или 10%).

Взаимодействия: Алфа-блокери, баклофен, невролептиците и ТЦА потенцират действието на урапидил, а ГКС отслабват неговия ефект.

Нежелани реакции: Тахикардия, палпитации, респираторен дистрес, ритъмни нарушения; повръщане, отпадналост, главоболие, потене; тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към урапидил, стеноза на аортния истъмс, хемодинамично активен артериовенозен шънт, бременност, кърмене.

C02D Лекарства, разширяващи предимно гладката мускулатура на артериолите

C02DD Нитроферицианидни производни

SODIUM NITROPRUSSIDE – INN (АТС код: C02DD01)

● **Naniprus®** (Софарма АД) – прах 30 mg за инжекционен разтвор в ампули с вместимост 10 ml, плюс 5 ml разтворител – стерилна апиrogenна вода за инжекции (оп. по 1 бр. плюс черен полиетиленов плик). Съхраняван *на тъмно* и при температура под 25 °C, лекарственият продукт има срок на годност 5 г. ▼ Нитропрусид има кратък $t_{1/2}$ (<10 min) и действието му е кратко, което изисква непрекъсната i.v. инфузия. В еритроцитите се извършва електронен трансфер от желязото на хемоглобина към молекулата на нитропрусид; получава се метхемоглобин и нестабилен нитропрусиден радикал, който бързо се разгражда и освобождава цианиден радикал. Цианидите са способни да инхибират цитохромоксидазата и да потиснат клетъчното дишане. По-голямата част от тях обаче остава вътре в еритроцитите и не влияят върху клетъчното дишане. Малка част цианиди дифузира през еритроцитната мембрана в кръвната плазма, където се превръща в тиоцианати, чийто плазмен полуживот е дълъг (2,7–7 дни). Тиоцианатите се елиминират с урината. При непрекъсната и продължителна i.v. инфузия на нитропрусид може да се наблюдават симптомите на тиоцианатна токсичност (главоболие, обща отпадналост, гадене, потискане на тиреоидната функция). Затова при по-продължителна от 3 дни нитропрусидна инфузия е важно да се мониторира плазмените тиоцианатни и цианидни нива.

▲ Нитропрусид (нитроферицианид) е много мощен неорганичен неселективен нитровазодилатор. Той е пряк донор на NO. В съдовия ендотел NO взаимодейства със сулфхидрилни (тиолови) посредници и свързва SH-групи, при което се получават нитрозотиоли (R-SNO). Нитрозотиолите навлизат в гладкомускулните клетки на съдовете, където активират гуанилатциклазата и увеличават вътреклетъчната концентрация на cGMP, който отвежда свободните калциеви йони в саркоплазматичния ретикулум, а също така потиска калциевия инфлукс в гладкомускулните клетки на периферните резистивни и капацитивни съдове. Концентрацията на свободни калциеви йони в съдовите миоцити силно намалява и настъпва вазодилатация. Артериалното налягане се понижава. Нитропрусидът намалява пред- и следнатоваарането на сърцето и подобрява помпената му функция. Антихипертензивният (хипотензивен) ефект на препарата е бърз, но краткотраен. При продължителна i.v. инфузия той се проявява още в първите 1–2 min и отзвучава 2–10 min след прекратяване на вливането. Хипотензията се съпровожда от тахикардия. Диастоличното налягане се понижава с 30–40% и се запазва на това ниво по време на цялата i.v. инфузия. Нитропрусидът намалява тромбоцитната агрегация.

Показания: Хипертонична енцефалопатия и хипертонични кризи (без феохромцитом, малигнена АХ и дисекираща аневризма на аортата), резистентна на друго лечение застойна СН (най-често в комбинация с DA), остра левокамерна недостатъчност; в кардиопулмоналната хирургия за предизвикване на контролирана артериална хипотония; ерготизъм; пулмонална хипертония у деца.

Рискова категория за бременност: C.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Препоръчаната начална доза за възрастни е 0,3–0,5 mcg/kg/min. Средната доза е 3 до 4 mcg/kg/min, а максималната е 10 mcg/kg/min. Ако не се прояви хипотензивен ефект от доза 8 mcg/kg/min, но не повече от 0,5 mg/min (= 500 mcg/min) още през първите 10 до 15 min, инфузията се прекратява. Разтворите на нитропрусид се приготвят *ex tempore*, като се избягва директната слънчева светлина и тази на изкуствен светлинен източник. Една ампула нитропрусид съдържа 30 mg (= 30000 mcg) суха прахообразна субстанция, която отначало се разтваря с 5 ml разтворител – стерилна апиrogenна вода за инжекции. Полученият по този начин изходен разтвор се разрежда с 250–500 ml 10% манитол, физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Ако *ex tempore* приготвеният нитропрусиден разтвор промени цвета си в червен или син, той е негоден за употреба и трябва да се изхвърли. По време на самата инфузия е нужен чест контрол на артериалното налягане (през 10–15 min). При деца с белодробна хипертония венозната инфузия започва с нитропрусид в доза 1 mcg/kg/min и при необходимост през интервали от 20 до 60 min тя се повишава с 1 mcg/kg/min до получаване на терапевтичен ефект; най-често инфузията се провежда със скорост 3 mcg/kg/min, а максималната скорост при деца е 5 mcg/kg/min.

Взаимодействия: Манитолът засилва диурезата и антихипертензивния ефект на нитропрусид. При пациенти със СН и намален сърдечен дебит нитропрусид може да се комбинира с DA; с тази комбинация се понижава налягането в белодробните капилляри.

Нежелани реакции: Ортостатична хипотония. Поради образуване на тиоцианиди особено при пациенти с БН се наблюдават световъртеж, мускулни спазми, дизартрия, главоболие, психотични реакции, рефлексорна тахикардия, повишаване на плазмената ренинова активност. **Противопоказания:** Повишено вътречерепно налягане, коарктация на аортата, артериовенозни аневризми, намалена активност на метхемоглобинредуктазата, артериална хипотония, хиповолемия, свръхчувствителност към нитропрусид, комедикация с клонидин.

C02KX Други АХЛ

AMBRISANTAN – INN (АТС код: C02KX02)

● **Volibris®** (Glaxo Group Ltd.) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. п 10 и 30 бр.). ▲ Амбризентан е селективен ET_A-рецепторен блокер (антагонист) с подобно на бозентан действие (вж. по-долу). Показан е при пациенти с БАХ – клас II и III по СЗО; за подобряване на капацитета при физически упражнения. Доказана е ефикасността на Volibris както при идиопатична БАХ, така и при БАХ, дължаща се на заболявания на съединителната тъкан. На възрастни се назначава в ДД 5 до 10 mg орално. МДД – 10 mg.

BOSENTAN – INN (АТС код: C02KX01)

● **Bosentan Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.).
● **Bosentan Sandoz®** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки по 62,5 и 125 mg (оп. по 56 и 112 бр.).
● **Bosentan Welding®** (Welding GmbH & Co.KG) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.).
● **Ipertazin®** (Alvogen IPCo.S.ár.l.) – филмирани таблетки по 62.5 и 125 mg (оп. по 14, 56 и 112 бр.). ● **Pulmohyperta®** («Чайкафарма» АД) – филмирани таблетки по 62,5 и 125 mg (оп. по 56 бр.). ● **Trocardis®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 62,5 и 125 mg (оп. по 10, 14, 56 и 60 бр.). ▲ Бозентан е селективен блокер на ендотелин-1 рецепторите – ET_A и ET_B, локализиращи в клетките на ендотела и съдовите миоцити. Невропептидът ET-1 е един от най-мощните и най-дълго действащите ендогенни вазоконстриктори. Той може да предизвика фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия и възпаление. Затова тъквните и плазмените концентрации на ET-1 се повишават при атеросклероза, АХ, БАХ, СН, ИБС, ОМИ, склеродермия и др. Бозентан намалява както белодробното, така също системното съдово съпротивление. Той повишава сърдечния дебит, без обаче да увеличава сърдечната честота.

Показания: За лечение на БАХ при болни с функционален клас III по СЗО. Ефикасността на бозентан е доказана при първична (идиопатична и наследствена) БАХ; вторична БАХ при склеродермия (без значимо интерстициално белодробно заболяване); БАХ, свързана с вродени системно-белодробни шънтове и физиология на Айзенменгер.

Приложение: Терапията при възрастни започва с 62,5 mg 2 пъти на ден. След 4 седмици се преминава към ПД 125 mg 2 пъти на ден. Таблетките се приемат със или без храна. При деца над 2 г. ДД е 2 mg/kg т.м., разделена в две ЕД. Безопасността на бозентан при болни с тежка БАХ не е доказана. В случай, че клиничното състояние се влошава, следва да се обсъди преминаване към подходяща терапия (например *епропростенол*).

Нежелани реакции: Главоболие, отоци, анемия, УЧФ. **Противопоказания:** Умерено до тежко УЧФ, серумни нива на аминотрансферазите 3 пъти по-високи от нормалните, комедикация с циклоспорин, бременност, кърмене.

MACITENTAN – INN (АТС код: C02KX04)

● **Opsumit®** (Actelion Registration Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 15 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Macitentan е орално активен ендотелинов блокер. В условия *in vitro* той блокира 100 пъти по-силно ET_A рецепторите в сравнение с ET_B рецепторите.

Показания: За продължителна моно- или комбинирана терапия на възрастни с БАХ – функционален клас II и III.

Приложение: По 10 mg/24 h в един прием, със или без храна.

Нежелани реакции: Назофарингит, бронхит, фарингит, грипоподобни симптоми, уроинфекции, анемия, обриви, сърбеж, главоболие, хипотения, назална вазоконгестия, отоци. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, кърмене, тежко УЧД.

RIOCIGUAT – INN (АТС код: C02KX05)

● **Adempas®** (Bayar Pharma AG) – филмирани таблетки по 0.5, 1, 1.5, 2 и 2.5 mg (оп. по 42, 84 и 90 бр.). ▲ Riociguat стимулира водноразтворимата гуанилатциклаза в съдовите миоцити на белите дробове и предизвиква тяхната вазодилатация. Показва артериалното налягане в белодробните артерии.

Показания: Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ), персистираща или рецидивираща ХТБХ, инооперабилна ХТБХ.

Приложение: Препоръчва се лечението да започне с 1 mg риоцигуат три пъти на ден през интервали от 6 или 8 h в продължение на 2 седмици. През интервали от 14 дни ДД се увеличава с 0.5 mg до установяване на ПД. МДД за възрастни е 2.5 mg.

НЛР с честота от 1 до 10%: Главоболие, замаяност, диспепсия, периферни отоци, гадене, белодробно кървене.

SILDENAFIL – INN (АТС кодове: C02KX00 и G04BE03)

● **Revatio®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 15 и 90 бр.). ▲ Силденафил блокира PDE5 и натрупва цГМФ. Предизвиква не само вазодилатация в кавернозните тела, но и в белодробните кръвоносни съдове. В ниски ДД той е показан за лечение на пациенти с БАХ от функционален клас III по класификацията на СЗО с цел подобряване на техния работен капацитет. Ефикасен е при първична БАХ и БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан. При пациенти с БАХ силденафил се предписва в доза 20 mg три пъти на ден, с храна или на гладно. При ПНВ, а също при КК над 30 ml/min не се изисква корекция на ДД (вж. още гл. G04BE).

C02LA Комбинирани АХЛ, съдържащи резерпин, диуретици и други продукти

RESERPINE & CLOPAMIDE & DIHYDROERGOCRISTINE (АТС код: C02LA51)

● **Brinerdin*** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки (оп. 30 бр.). В една таблетка се съдържат 0,1 mg резерпин, 5 mg клопамид (салидиуретик) и 0,5 mg дихидроергокрисдин (алфа-адренолитик). Показан при АХ. На възрастни се назначава по 1 до 2 таблетки на ден (обикновено сутрин) след хранене. Противопоказан е при повишена чувствителност

към съставките, резистентна на терапия хипокалиемия, тежко УБФ или УЧФ, депресия, електрошокова терапия, болест на Паркинсон, епилепсия, феохромоцитом, пептична язва, улцерозен колит, ЗД, комедикация с МАОИ.

C02LC Комбинирани АХЛ, съдържащи клондин и диуретици

CHLOPHADON[®] (АТС код: C02LC01) (Софарма АД) – таблетки, съдържащи по 0.15 mg клондин и 20 mg хлорталидон, които взаимно потенцират антихипертензивната си активност (оп. по 10 и 50 бр.). Лечението на АХ с препаратите започва с ниски дози – от ¼ до ½ таблетка 1–2 пъти на ден. При необходимост през 7 до 14 дни ДД се повишава постепенно. При болнични условия МДД за възрастни е 6 таблетки. В много от случаите ПД е от ½ до 1 таблетка на ден. Chlophadon може да предизвика транзиторна сънливост, ксеростомия, отпадналост, *ортостатична хипотония*, констипация, хипергликемия, хипокалиемия. Противопоказан е при тежки ССЗ с декомпенсация и брадикардия, ЗД, хипокалиемия, подагра.

C03 ДИУРЕТИЦИ

☞ Повечето диуретици чрез пряко действие върху бъбреците предизвикват екскреция на електролити и вторично по осмотичен път – екскреция на вода, с което е свързано повишаването обема на отделената за 24 h урина. Перорално те се приемат 30 min преди хранене.

C03A Диуретици с умерено действие (салуретици, салидиуретици)

C03AA Тиазиди

HYDROCHLOROTHIAZIDE – INN (АТС код: C03AA03)

● **Dehydratin Neo**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Dehydrazid**[®] (Софарма АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **HypoDehydra**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има 60–80% чревна резорбция. Елиминира се непроменен с урината. ▲ Хидрохлоротиазид потиска реабсорбцията на Na⁺ и Cl⁻ в еквивалентни съотношения предимно на нивото на дисталните бъбречни тубули. В значително по-слаба степен той потиска реабсорбцията на гидрогенкарбонатни аниони на нивото на проксималните тубули поради известно инхибиращо действие върху бъбречната карбоанхидраза. Увеличава уринната калиева екскреция. Повишава плазменото ниво на пикочната киселина. Диуретичната активност на препарата се запазва както при състояние на ацидоза, така и на алкалоза. След еднократно приемане в доза 25–50 mg диуретичният ефект на хидрохлоротиазид се проявява в първите 1–2 h, достига максимум към 6-ия час и продължава 12 h. В ниски ДД (6,25–12,5 mg) хидрохлоротиазид има антихипертензивен ефект, което се дължи на намаляване чувствителността на съдовите стени към катехоламини и ангиотензин II. Подобно на другите салуретици обаче хидрохлоротиазид има *ренин-стимулиращо действие* и повишава плазмената ренинова активност.

Показания: Отоци при СС недостатъчност и цироза на черния дроб с портална хипертония, отоци при нефрози и нефрити (без явления на тежка БН с намалена ГФ), застошни явления при предменструални състояния, посттромботични и посттравматични отоци, фармакогенни отоци (предизвикани от кортикостероиди и др.), АХ, глаукома, безвкусен диабет, идиопатична калциурия, за предотвратяване образуването на калциеви конкременти при нефролитиаза.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) За лечение на *отоци* от различен произход на възрастни хидрохлоротиазид се прилага орално в доза 25–100 mg през ден или през 2–4 дни. Увеличаването на ДД над 200 mg не засилва салидиуретичния му ефект и води до развитие на хипокалиемия. При АХ хидрохлоротиазид се назначава в ниски ДД (от 6,25 до 12,5 mg) в комбинация с други АХЛ. При болни с МСБ, както и с коронаросклероза той се приема също в по-ниски дози. При *изразена хипокалиемия* лечението с хидрохлоротиазид се комбинира с орално приемане на калиев хлорид в доза 2000 mg на ден. Препоръчва се също употребата на *храни, богати на калий*: картофи, моркови, цвекло, кайсии, фасул, грах, овесени ядки, пшеница, говеждо месо. Предизвиканата от препарата хипохлоремична алкалоза изисква лечение с натриев хлорид. **(2)** При деца хидрохлоротиазид се прилага в доза 2,5 mg/kg (при бебета до 6-месечна възраст – до 3,5 mg/kg) на ден или през ден, разделени в два приема. След овладяване на оточния синдром хидрохлоротиазид се прилага в същата ЕД, но през 7–10 дни.

Взаимодействия: Хипокалиемията и хипомагнезиемията, предизвикани от салуретиците, повишават чувствителността на миокарда към СГ, а така също засилва нервно-мускулния блок, предизвикан от конкурентните миорелаксанти. Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид и другите салидиуретици може да се засили от ГКС, АКТХ, амфотерицин*. Комедикацията с калий-запазващи диуретици и АСЕ инхибитори води до задръжка на калий. С натрий-уретичния си ефект хидрохлоротиазидът и другите салуретици могат да предизвикат задръжка на литиеви йони в кръвта и да засилят тяхната токсичност. Салидиуретиците затрудняват контрола на ЗД при едновременно прилагане с инсулин или СУП. Диуретичната и антихипертензивната активност на тиазидите намалява при съпътстващо прилагане с НСПВЛ. Хидрохлоротиазид потенцира антиглаукомния ефект на миотиците.

Нежелани реакции: *Хипокалиемия* (особено у болни с цироза на черния дроб или с нефроза) и засилване ефектите на СГ, *хипохлоремична алкалоза*, СЧ смущения, *кожни обриви* и фотосенсибилизация на кожата, мускулна слабост, лесна уморяемост, *тромбоцитопения* (вкл. у новородени, чиито майки са приемали по време на бременността

хидрохлоротиазид), хипонатриемия (понякога много тежка), хипомагнезиемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хиперурикемия, хиперхолестеролемия, хиперренинемия, импотенция. При хиперурикемия лечението с хидрохлоротиазид се спира или се продължава, но с включване на алопуринол. При повишаване нивото на кръвната урея е необходимо да се включи и фуросемид. Много рядко са наблюдавани жълтеница, панкреатит или некротизиращ васкулит, налагащи спиране на терапията. Хидрохлоротиазид намалява плазмения обем на майката и може да влоши феталната оксигенация и хранене. **Противопоказания:** Тежка БН, предиабет, ЗД, подагра, бременност.

C03BA Салидиуретици със сулфонамидна структура

CHLORTHALIDONE – INN (АТС код: C03BA04)

● **Saluretin** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Хлорталидон има 65% резорбция в СЧТ, $t_{1/2}$ 35–55 h и урина екскреция в непроменен вид 50–65%. Преминава плацентарната и кръвно-млечната бариера. ▲ Хлорталидон потиска реабсорбцията на Na^+ и Cl^- предимно в дисталните тубули в еквивалентни съотношения. Увеличава и екскрецията на Ca^{2+} . Диуретичният му ефект е умерен, проявява се 2–3 h след орално приложение и продължава 48–72 h. Натриурезата, предизвикана от него през второто денонощие, е по-слаба в сравнение с тази през първото, докато калиевата екскреция нараства през второто денонощие. При тежки нарушения в електролитния баланс диуретичният ефект на препарата се скъсява. При болни с чернодробна цироза или нефротичен синдром диуретичната активност на препарата отслабва.

Показания: Отоци (вкл. при конгестивна СН), късна токсикоza на бременността, предменструални смущения, АХ (в ниски ДД – 25 до 50 mg).

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение на *отоци* във връзка с по-продължителния му диуретичен ефект обикновено хлорталидон се приема *орално* в доза 100–200 mg през 2–3 дни, сутрин по време на закуска. МДД за възрастни е 300 mg. ДД хлорталидон за деца е 2 mg/kg *орално* 3 пъти седмично. За профилактика на *късни токсикози* на бременността хлорталидон се приема по 50 mg 1 път в седмицата. При *предменструални оплаквания* той се приема от осмия до шестия ден преди очакваното начало на менструацията в доза 50 mg, а след това до появата на менструалното кръвотечение – по 25 mg дневно. При АХ хлорталидон се приема в ниски ДД – от 25 до 50 mg (особено при ПНВ със слаба плазмена ренинова активност) в комбинация с други АХЛ.

Взаимодействия: Хлорталидон намалява хипогликемичния ефект на оралните АДЛ. Той понижава антихипертензивния ефект на НСПВЛ. Ионообменните смоли намаляват СЧ резорбция на салуретиците, а бримковите диуретици потенцират действието им. Токсичността на хлорталидон нараства при едновременното му приложение със СГ, литиеви соли или пробенецид*.

Нежелани реакции: Повдигане, повръщане, диария/констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, парестезии, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипергликемия, кожни обриви, рядко – неутропения, тромбоцитопения, интрахепатална холестаза, жълтеница, зрителни нарушения. **Противопоказания:** Изразена бъбречна или ЧН, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипергликемия, хипохлоремична алкалоза, повишена чувствителност към сулфонамиди.

INDAPAMIDE – INN (АТС код: C03BA11)

● **Alvonamid**[®] (Alvogen IPCo.S.ár.l.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Daxpamid**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Indagen SR**[®] (Mylan S.A.S.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Indapagamma**[®] (Woerweg Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Indapamide**[®] (J&P Pharma UK Ltd) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Indapamide SR Alkaloid-INT**[®] (Alkaloid-INT d.o.o.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Indicon**[®] (Фармаконс АД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indolen SR**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indapamide Vitania**[®] (Витания Фарма ЕООД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Indapen SR**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Indastad**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 15, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Indipam SR**[®] („Актавис“ ЕАД) – филмирани таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Izepox**[®] (Labormed-Pharma S.A.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Neopamid**[®] (Нео Балканика ЕООД) – филмирани таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Neopamid SR**[®] (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Pisizif SR**[®] ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Rawel SR**[®] (KRKA d.d.) – таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20, 30 и 90 бр.). ● **Sophtensif**[®] (Софарма АД) – филмирани таблетки 2,5 mg (оп. по 15 и 30 бр.); филмирани таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Tertensif SR**[®] (Les Lab. Servier) – филм-таблетки 1,5 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Tevalndam**[®] ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване 1,5 mg (оп. 30 бр.). ▼ Таблетките индапамид с удължено освобождаване имат t_{max} 1–2 h след орално приложение, СПП 71–79%, значителен чернодробен метаболизъм и $t_{1/2}$ от 14 до 18 h. ▲ Индапамид стимулира синтеза на съдоразширяващи простагландини, понижава чувствителността на съдовите стени към NA, отслабва периферната съдова резистентност и понижава артериалното налягане; има умерен салуретичен ефект. За разлика от хидрохлоротиазид и други салуретици индапамидът не влияе съществено върху ГФ. Основните му *предимства* са:

метаболотропна неутралност по отношение на липидния статус и глюкозната толерантност, кардиопротекция (намаляване на ЛКХ с 13%) и нефропротекция (намаляване на албуминурията).

Показания: АХ (вкл. при болни от ЗД); отоци при конгестивна СН и нефротичен синдром.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препаратите, съдържащи индапамид, се прилагат в доза 1 таблетка дневно, обикновено сутрин. Препоръчва се да се контролират плазмените нива на калия и пикочната киселина особено у пациенти с подагра.

Взаимодействия: Индапамидът може да бъде комбиниран с бета-блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти. Подобно на други салидиуретици той намалява ефекта на антикоагулантите, антиподагрозните лекарства, СУП. Индапамидът може да засили токсичността на алопуринола, СГ, лития, бримковите диуретици, метилдопа, витамин D. Метенаминът и НСПВЛ могат да отслабят неговите ефекти.

Нежелани реакции: Диселектролитемия (хипокалиемия, хипомагниемия, хипонатриемия), аритмия, хипотензия; промени в настроението; повишена чувствителност към светлина; хипергликемия (много рядко); жажда, ксеростомия; парестезии на ръцете, стъпалата или устните; мускулни крампи, миалгия, адинамия; азотемия; при *предозиране* – летаргия, повишена диуреза, объркване, мускулна слабост. **Противопоказания:** Тежка чернодробна или БН, пресен мозъчен инсулт, хипокалиемия, повишена чувствителност към индапамид и сулфонамиди; комедикация със салиуретици, литиеви препарати, астемизол*, пентамидин*; бременност, кърмене. Не се препоръчва приемането на индапамид при деца до 16 г. поради липса на клинични изследвания.

C03C Мощни диуретици

C03CA Мощни диуретици със сулфонамидна структура

FUROSEMIDE – INN (АТС кодове: C03CA01 и C04AX21)

● **Furanthril®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 40 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Furosemid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 1% в ампули по 2 и 4 ml и във флакони по 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Furosemide Sopharma®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули 20 mg/2 ml (оп. по 10 и 100 бр.); таблетки 40 mg (оп. 10, 20 и 50 бр.). ● **Furosemid – Milve®** („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – таблетки 40 mg (оп. по 12, 25 и 50 бр.). ● **Furoser®** („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор в ампули 20 mg/2 ml (оп. 10 бр.). **BAN:** Frusemide. ▼ След орално приложение се резорбира 60–67% от приетата доза. Фуросемидът има $t_{1/2}$ 1,5–3,5 h (а при анурия >10 h), СПП >98% и екскреция непроменен с урината 50%/24 h след орално и 67%/24 h след i.v. приложение. ▲ Инхибира реабсорбцията на хлорни и натриеви йони в медуларната част на възходящото рамо на Хенлевата бримка. Предизвиква засилена уринна екскреция на хлор, натрий, магнезий и калций. Диуретичният ефект на фуросемид се проявява 20–30 min след орално приложение и продължава 4–6 h. Ефектът му при i.v. приложение започва след 3–5 min и продължава 1–2 h. Диуретичният ефект на фуросемида най-добре се проявява през първите 48 h, след което отслабва, но не изчезва дори след продължителна терапия. В ниски ДД (5–10 mg p.o.) фуросемид има умерен *антихипертензивен ефект*, което е свързано с намаляване чувствителността на съдовите стени към ендогенни вазопресори (адреналин, NA, AT II).

Показания: Мозъчен оток, белодробен оток, остра БН с олиго- или анурия, отоци при ХБН и нефротичен синдром; отоци от чернодробен произход, вкл. асцит; отоци при ХСН, резистентни на дигиталисова терапия; периферни отоци при варикозен симптомокомплекс; отоци в предменструалния период или при прееклампсия и еклампсия; отоци при изгаряне; за предизвикване на форсирана диуреза при барбитурова интоксикация; в ниски ДД при АХ и при противопоказания за използване на салуретици.

Рискова категория за бременност: C.

Приложение: На възрастни с *конгестивна СН* фуросемид се предписва *орално* в ДД от 40 до 80 mg в един или 2–3 приема. При рефрактерна СН се използват високи ДД фуросемид (до 500–600 mg). Ограничаване на солта в храната е необходимо само ако получената диуреза е недостатъчна. В такива случаи трябва да се провежда комбинирана терапия със спиронолактон. След намаляване на отоците фуросемид се прилага в по-ниски (поддържащи) дози един път на 2–3 дни. Преди започване на терапията трябва да се отстранят (в случай че съществуват) хипокалиемията, хипонатриемията, хиповолемията, хипотонията. По време на лечението се препоръчва диета, богата на калий. Фуросемид *дилатира венозните съдове* и намалява венозния застой. Поради това при болни с *кардиоогенен шок* и големи отоци той се прилага капково венозно във високи дози – 500 mg/24 h. За тази цел 1% 25 ml фуросемид се разреждат с 250 ml стерилен Рингер-глюкозен разтвор или с алкален изотоничен разтвор и се инфузират венозно капково в продължение на 60 min. Ако 1 h след прекратяване на първата инфузия диурезата е недостатъчна (под 50 ml/min), се провежда втора инфузия по същия начин. При *остра БН от исхемичен произход* препаратът се прилага в много високи дози – до 2000 mg на ден, заедно с манитол. Тази терапия е показана, особено ако е налице и тежък белодробен оток. Поради риск от развитие на нарушения в слуха, скоростта на венозното въвеждане не трябва да превишава 4 mg/min. Препаратът не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарства. При *белодробен оток* началната доза е 40 mg венозно. При необходимост тя може да се повтори след 20 min. При *мозъчен оток* началната доза фуросемид е 20–40 mg, която се инжектира венозно 1–3 пъти дневно. За предизвикване на равномерна диуреза инфузионно се прилагат рингеров разтвор и глюкоза в съотношение 1:1. При *остра барбитурова интоксикация* i.v. се инжектират 40 mg фуросемид и непосредствено след това в продължение на 1 h се инфузират 500 ml физиологичен разтвор. През втория час капково i.v. се въвеждат 500 ml електролитен разтвор, който в 1000 ml съдържа: 4,48 g натриев лактат, 0,7 g натриев хлорид, 89 g калиев хлорид и 18 g глюкоза. Необходимо е ежечасово контролиране на диурезата (при катетъризиран пикочен мехур) и количеството на въвеждания електролитен разтвор в следващите часове се съобразява с количеството на отделената в предходния час

урина. Този метод на лечение продължава обикновено около 6 h, респ. до пълното излъчване на барбитуратите с урината (доказано с уринна проба) или до събуждане на пациента. Паралелно се контролира концентрацията на електролити в серума. За постигане на трайно водно-електролитно равновесие се правят допълнителни инфузии. При олигурия и анурия 250 mg фуросемид се вливат венозно под форма на 60-минутна инфузия. Ако по време на инфузията не се развие задоволителна диуреза (40 до 50 ml/h), 60 min след приключване на първата инфузия се провежда втора инфузия с два пъти по-големи дози (500 mg фуросемид, 250 ml разтвор на Рингер и 250 ml 5% глюкоза). След инфузионната терапия се преминава на орална терапия с високи дози. Отначало се приемат 500 mg фуросемид с малко вода сутрин след закуска. Ако в продължение на 6 h не се постигне силен диуретичен ефект, се приемат още 250–500 mg. На деца фуросемидът се прилага орално в ДД от 1 до 3 mg/kg. Венозно или мускулно той се инжектира само при застрашаващи живота състояния в доза от 0,4 до 0,6 mg/kg. Фуросемид може да се използва *профилактично по време на кръвна трансфузия при тежки анемии със заплаваща СН*. Това позволява преливането на течности в достатъчно количество, без да бъде превишен кръвният обем, което би улеснило развитието на СН. За лечение на *отоци при чернодробни цирози* фуросемид се комбинира със спиронолактон. Ако не се получи достатъчна диуреза, е необходимо фуросемид да се приложи венозно допълнително в покачващи се дози до 120 mg. При АХ фуросемидът се прилага в комбинация с АХЛ орално в ДД 10 mg 1 пъти на ден. При хипертонична криза той се инжектира i.m./i.v. в доза 20 mg.

Взаимодействия: Диуретичната активност на фуросемида намалява при комедикация с ензимни индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Ако венозното инжектиране на препарата е предшествано от орално приложение на хлорталидон, е възможно да се развият тахикардия, изпотяване, ортостатичен колапс. Фуросемид засилва действието на АХЛ и тубокурарина. При комбинирана терапия със СГ хипокалиемията увеличава чувствителността на миокарда към тях. При комедикация с високи дози салицилати е възможно да се развие салицилова интоксикация поради конкурентни взаимоотношения на ниво тубулна екскреция. Диуретичният и антихипертензивният ефект отслабват значително при едновременно прилагане на фуросемид и индометацин. Това се дължи на потискащото действие на индометацина върху биосинтеза на вазодилаторни простагландини и на избирателното му натрупване във възпалените тъкани.

Нежелани реакции: Хипокалиемия, главоболие, световъртеж, хиперурикемия, кожни обриви, хипергликемия, тромбоцитопения. При бързо i.v. въвеждане на препарата е възможно значително да се понижи обемът на кръвната плазма и да възникнат преходни нарушения на слуха, временна глухота, ортостатичен колапс. Ототоксичният риск се засилва при едновременно прилагане на фуросемид с аminosиди, цефалоспорици, полимиксини. **Противопоказания:** Дигиталисова или салицилова интоксикация, прекоматозни състояния при чернодробна цироза, БН вследствие на отравяне с нефротоксични и хепатотоксични вещества, повишена чувствителност към фуросемид.

TORASEMIDE – INN (АТС код: C03CA04)

● **Torazidex®** (Sandoz d.d.) – таблетки по 5 и 10 mg с (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Torem®** (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.). ● **Torsit SR®** (Унифарм ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg с (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Trifas®** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – разтвор за i.v. инжектиране съответно 10 mg/2 ml и 20 mg/4 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.); разтвор за i.v. инфузия 200 mg/20 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.); таблетки по 10 mg с делителна черта и по 200 mg с две с делителни черти на кръст (оп. по 20, 30, 100 и 200 бр.). ● **Trifas Cor®** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – таблетки по 5 mg с делителна черта (оп. по 5, 20, 30, 100 и 400 бр.). ▼ Тораземид има орална бионаличност 80–90%, СПП 97–99% и $t_{1/2}$ 5 h. При участие на CYP450 той се превръща в 3 метаболита, два от които са фармакологично активни. Те имат $t_{1/2\beta}$ 3–4 h. Общият клирънс на torasemide е 40 ml/min, а бъбречният –10 ml/min. Около 20% от приложената доза се екскретира непроменена с урината. ▲ Torasemide има мощен диуретичен ефект, дължащ се на потискане на реабсорбцията на хлориди и натрий във възходящото рамо на бримката на Хенле. При орална апликация диуретичният ефект се проявява след около 60 min, достига максимум между 2-ия и 3-ия и продължава 6–12 h.

Показания: Свързани със СН отоци, белодробен оток (причинен от остра СС недостатъчност); за поддържане на производство на урина у пациенти с тежка форма на БН (КК <20 ml/min или серумен креатинин >6 mg/dl); болни на диализа с остатъчна урина \geq 200 ml/24 h с наличие на отоци, изливи и/или АХ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За лечение и профилактика на отоци на възрастни със СН torasemide се приема в начална ДД 5 mg орално сутрин. При необходимост ДД може да се увеличи до 20 mg. ПД е 5 mg. За поддържане (остатъчно) производство на урина у пациенти с тежка форма на БН (КК <20 ml/min или серумен креатинин >6 mg/dl), а също и при пациенти на диализа с остатъчна урина \geq 200 ml/24 h с наличие на отоци, изливи и/или АХ torasemide се прилага орално във високи ДД. Обикновено се започва с ДД 50 mg (= 1/4 таблетка Trifas 200). Ако отделената урина е недостатъчна, ДД се увеличава на 100 mg (= 1/2 таблетка). МДД е 200 mg орално. Таблетките, респ. половинките или четвъртинките (при Trifas 200) трябва да се поглъщат цели с достатъчно вода. При отоци и/или изливи, свързани със СН, лечението може да започне с еднократно бавно венозно инжектиране на Trifas в доза 10 mg. В случай на недостатъчен ефект е необходимо удвояване на дозата на 4 ml (= 20 mg). Ако терапевтичният ефект е недостатъчен, може временно (в първите 72 h) ДД Trifas да се увеличи до 8 ml (= 40 mg i.v.). При белодробен оток, причинен от остра СН, Trifas се въвежда венозно в ЕД 20 mg. В зависимост от наблюдавания ефект същата ЕД може да се повтори през интервали от 30 min, като МДД при тази индикация, приложена през първото денонощие, е 100 mg. За поддържане (остатъчно) производство на урина у пациенти с тежка форма на БН препаратът може да се приложи и под форма на i.v. инфузия. Лечението започва с ДД 5 ml Trifas 200 Infusion solution, еквивалентни на 50 mg субстанция, въведена с перфузор. Скоростта на венозната инфузия не трябва да превишава 0,4 ml/min, респ. 4 mg/min. Ако не се отдели достатъчно урина, дозировката на препарата може да

се увеличи на 10–20 ml (респ. 100–200 mg). При необходимост Trifas 200 Infusion solution може да се разрези с 30, 125, 250 или 500 ml само с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. С други инфузионни разтвори той *in vitro* е несъвместим.

Взаимодействия: Torasemide потенцира ефектите на други АХЛ (особено АСЕ инхибитори), а също и кардиотоксичността на СГ. Той намалява действието на антидиабетичните лекарства. НСПВЛ и пробенецид* потискат диуретичния и хипотензивния му ефект. Ако салицилати се използват във високи дози на фона на Torasemide, последният може да засили техния токсичен ефект върху ЦНС. Във високи дози torasemide засилва ото- и нефротоксичността на аминоксидите и платиновите цитостатици. Той може да засили също миорелаксиращия ефект на конкурентните нервно-мускулни блокери. Хипокалемичният ефект на Torasemide се повишава при комедикация с минералкортикоиди и ГКС. Едновременната терапия на torasemide с литиеви препарати повишава плазмените нива на лития, респ. на предизвиканите от него НЛР. Torasemide понижава съдосвиващия ефект на катехоламините.

Нежелани реакции: В началото на лечението – замаяност, главоболие, умора, мускулни спазми; хиповолемия, хипокалиемия и/или хипонатриемия, рядко – метаболитна алкалоза; при значителна загуба на течности и електролити – хипотензия, нарушения в ориентацията, единични случаи на тромбоза и мозъчна исхемия, сърдечна аритмия, стенокардия, синкоп, ОМИ; СЧ смущения (анорексия, гастралгия, повдигане, запек или диария, в изолирани случаи – панкреатит); при пациенти с ДХП – *retentio urinae* и напрежение на пикочния мехур, по-рядко – хиперкреатининемия; метаболизъм (рядко – хиперурикемия, хипергликемия, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия); кръв (рядко – тромбоцитопения, еритроцитопения и/или левкопения); кожа (сърбеж, екзантем, фоточувствителност); при *i.v.* приложение понякога анафилактичен шок); ксеростомия, парестезии, зрителни нарушения, шум в ушите, загуба на слуха. При *предозирание* на torasemide се развиват тежки електролитни нарушения, дехидратация, хиповолемия, хипотензия, съдов колапс, силна отпадналост, замаяност, объркване, анорексия, летаргия, повръщане, мускулни спазми. Лечението е поддържащо, насочено към коригиране на електролитния дисбаланс и хиповолемията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Torasemide и други сулфанилурейнни деривати (вкл. СУП), както и към помощните вещества (натриев хидроксид, трометамол*, макрогол 400); артериална хипотония; БН, свързана с анурия; чернодробна прекома или кома; хиповолемия; хипонатриемия, хипокалемия; микционни смущения, свързани с ДХП; подагра; сърдечна стимулация или ритъмни нарушения от виска степен (SA блок, пълен AV блок); патологични промени в алкално-киселинното равновесие; комедикация с нефротоксични агенти (литий, аминоксиди, цефалоспорици, полимиксини, платинови цитостатици); тромбоцитопения или анемия при болни без БН; УБФ, причинена от нефротоксични вещества; КК > 30 ml/min; деца под 12 г.; работа с машини без стабилна опора.

C03D Калий-съхраняващи диуретици

C03DA Антагонисти на алдостерона

EPLERENONE – INN (АТС код: C03DA04)

● **Carditrust®** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Eplerium®** (Lab. Licons S.A.) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 30 и 90 бр.). ● **Eplerenone Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 10, 28, 30, 90 и 100 бр.). ● **Eridanus®** (Gedeon Richter PLC) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 30 и 90 бр.). ● **Inspra®** (Pfizer Enterprises SARL) – обвити таблетки по 25 и 50 mg (оп. оп. по 20, 28, 30, 50, 100 и 200 бр.). ▼ Абсолютната р.о. бионаличност на продукта е неизвестна. Неговите МПК се достигат след 2 h, а C_{ss} – за около 48 h. СПП е около 50%, а Vd при достигане на C_{ss} е 50 литра. Еплеренон се метаболизира при участие на CYP3A4. Той и метаболитите му се екскретират предимно с урината и в по-малка степен с фекалиите. Елиминационният полуживот на продукта е 3–5 h. ▲ Еплеренон *предотвратява свързаното на алдостерона с неговите рецептори*. Алдостеронът е ключов хормон от РААС, която участва в регулацията на артериалното налягане и патогенезата на ССЗ.

Показания: В допълнение към стандартното лечение, включващо бета-блокери за намаляване на риска от СС смъртност и заболяемост, при стабилни пациенти с левокамерна дисфункция (LVEF ≤40%) и при клинични данни за СН след скоросен миокарден инфаркт.

Приложение: Лечението трябва да започне с 25 mg 1 път на ден и да бъде титрирано до прицелната доза от 50 mg дневно в рамките на 4 седмици, като се отчетат серумните нива на калия. Препоръчаната орална ПД еплеренон за възрастни е 50 mg веднъж дневно. Лечението с еплеренон обикновено започва 3 до 14 дни след ОМИ. При ПНВ не се изисква корекция на началната ДД. Трябва обаче да се отчита повишения риск за развитие на хиперкалиемия поради възрастово обусловеното понижаване на бъбречната функция. Липсват клинични изследвания с еплеренон при деца и затова той не се препоръчва при тях. При серумни концентрации на калий над 5 mmol/l не трябва да се започва лечение с еплеренон. Серумните нива на калий трябва да бъдат измервани преди започване на лечението с еплеренон, през първата седмица и 30 дни след това, както и при промяна на ДД.

Взаимодействия: Имуносупресорите циклоспорин и такролимус могат да нарушат бъбречната функция и да повишат хиперкалиемичния риск. НСПВЛ могат също да влошат бъбречната функция при рискови пациенти (ПНВ и/или с дехидратация) и комедикацията с еплеренон изисква адекватното им хидратиране и контролиране на бъбречната функция. Комбинираното приложение на продукта с АСЕ инхибитори или АТ₁-блокери може да увеличи хиперкалиемичния риск особено при ПНВ. При комедикация с леки до умерени CYP3A4 инхибитори (амиодарон, дилтиазем, верапамил), ДД еплеренон не трябва да превишава 25 mg.

Нежелани реакции: Хиперкалиемия, хипокалиемия, дехидратация, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, безсъние, световъртеж, главоболие, предсърдно мъждене, артериална хипотония, артериална тромбоза на долните крайници, диария, гадене, флатуленция, повръщане, еозинофилия, сърбеж, повишена потливост, болки в гърба, мускулни крампи на краката, УБФ, повишаване серумните нива на уреята и креатинина. **Противопоказания:**

Свърхчувствителност към ергерепопе, изходна концентрация на серумния калий над 5 mmol/l, КК под 50 ml/min, тежка ЧН, комедикация с калий-запазващи диуретици или калий-съдържащи ХД, комедикация със силни инхибитори на СYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон*). Не се препоръчва едновременното приложение на препарата със силни СYP3A4 индуктори (фитопродукти на жълтия кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

SPIRONOLACTONE – INN (АТС код: C03DA01)

●**Spironolacton Actavis®** („Активис“ ЕАД) – филм-таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ●**Spironolacton-Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ●**Verospiron®** (Gedeon Richter Ltd) – капсули по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 13–24 h и СПП 98%. ▲ Спиринолактон има близка на алдостерона стероидна структура и се конкурира с него на нивото на дисталните бъбречни тубули за свързване с едни и същи рецептори. В резултат се повишава екскрецията на Na^+ , а тази на K^+ и урея намалява. Диуретичният ефект е слаб и се развива бавно. Ефективен е само при отоци, свързани с повишена продукция на алдостерон.

Показания: Асцит при чернодробна цироза, застойна СН, СС отоци и нефротичен синдром най-често в комбинация (особено през първите дни) със салуретици и фуросемид, чийто ефект препаратът потенцира. Подходящ е при състояния на изразена хипокалиемия, предизвикани от други диуретици и СГ.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Орално спинолактон се приема преди хранене в продължение на 10 и повече дни (до няколко месеца) ежедневно. ДД за възрастни е 100–400 mg, разделени на 4 приема през 6 h. При по-леки случаи се използват по-ниски ДД – от 75 до 100 mg. ПД е 25–75 mg на ден. При конгестивна СН спинолактон действа като диуретик, който блокира конкуритивно алдостероновите рецептори и понижава повишените му при ХСН плазмени концентрации. Освен това в *изненадващо ниски дози (25 mg/24 h) той потенцира действието на ACE инхибиторите*, които дори във високи ДД потискат неефективно хипералдостеронизма при ХСН; съхранява не само калия, но вероятно и магнезия, а те действат антиаритмично. Освен това спинолактон предотвратява развитието на фиброза в миокарда, предизвикано от алдостерона. *Продължителната спинолактонова терапия допринася за увеличаване на миокардния контрактилитет.*

Нежелани реакции: Световъртеж, атаксия, сънливост, кожни обриви, гинекомастия (която налага замената на спинолактон с други диуретици), хиперкалиемия. Рискът от развитие на хиперкалиемия се повишава при КК 10–50 ml/min. **Противопоказания:** Хиперкалиемия, метаболитна ацидоза, ХБН, КК <10 ml/min.

C03E Калий-губещи и калий-запазващи диуретици в комбинация

C03EA Тиазиди и калий-губещи и калий-запазващи диуретици в комбинация

TRIAMTERENE & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C03EA01)

●**Diuretidin® 25 mg/12.5 mg** („Активис“ ЕАД) – таблетки (оп. 50 бр.). ●**Triampur compositum®** („Екофарм Груп“ АД) – таблетки (оп. 50 бр.). ▲ В комбинирания препарат Diuretidin триамтерен потенцира действието на тиазидния салуретик хидрохлоротиазид, като намалява НЛР, свързани с неговата хипокалиемична активност. Триамтерен има $t_{1/2}$ 12 h. Той действа на нивото на дисталните тубули, но диуретичният му ефект не е свързан със съдържанието в организма на алдостерон. Триамтерен намалява пропускливостта на апикалната мембрана на дисталните тубули за Na^+ и потиска активния транспорт на Na^+ . Това предизвиква засилване на екскрецията на натриеви йони. При терапия с триамтерен калиевата екскреция намалява. Диуретичният ефект на триамтерен е слаб. Той се проявява след 30 min, достига максимум след 4–6 h и продължава 10–12 h.

Показания: Отоци от СС, бъбречен, чернодробен и друг произход; АХ (в комбинация с АХЛ).

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се предписва по 1–2 таблетки сутрин или през 12 h.

Нежелани реакции: Повишение нивото на остатъчния азот в кръвта, повдигане, повръщане, диария, ксеростомия, световъртеж, главоболие, хиперурикемия, тромбоцитопения. При КК 10–50 ml/min съществува риск от развитие на хиперкалиемия. **Противопоказания:** БН, КК под 10 ml/min, прекома при чернодробна цироза, подагра, хиперкалиемия, бременност.

C03X Други диуретици

C03XA Вазопресинови антагонисти

TOLVAPTAN – INN (АТС код: C03AX01)

●**Jinarc®** (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd) – таблетки 15 mg (оп. блистери, съдържащи 7 таблетки); таблетки 15 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки); таблетки 30 mg (оп. блистери, съдържащи 7 таблетки); таблетки 30 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 15 mg и 7 таблетки по 45 mg); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки – 14 таблетки по 15 mg и 14 таблетки по 45 mg); таблетки 15 mg + 45 mg (оп. блистери, съдържащи 56 таблетки (28 таблетки по 15 mg и 28 таблетки

по 45 mg); таблетки 15 mg + 60 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 30 mg и 7 таблетки по 60 mg); таблетки 30 mg + 60 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки (14 таблетки по 30 mg и 14 таблетки по 60 mg)); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 14 таблетки – 7 таблетки по 30 mg и 7 таблетки по 90 mg); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 28 таблетки (14 таблетки по 30 mg и 14 таблетки по 90 mg)); таблетки 30 mg + 90 mg (оп. блистери, съдържащи 56 таблетки (28 таблетки по 30 mg и 28 таблетки по 90 mg)). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Толваптан принадлежи към групата на лекарствата – сираци (*orphan drugs*). Проявява диуретичен ефект, дължащ се на специфичен антагонизъм с вазопресина и блокиране на V₂-рецептори в дисталната част на нефрона.

Показания: За забавяне развитието на кисти и БН у възрастни пациенти с *автозомно доминантна поликистозна бъбречна болест* и хронично бъбречно заболяване от 1^{ва}, 2^{ра} или 3^{та} степен, при започване на лечение с данни за бързо прогресиращо заболяване.

Приложение: Толваптан се прилага *орално два пъти на ден в разделени дозови режими (split dose regimens)*, съответно 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg или 90 mg + 30 mg. ДД за възрастни в посочените *сплит-режими* са съответно 60, 90 и 120 mg. По-високата ЕД се приема сутрин най-малко 30 min преди закуска. Втората ЕД се приема 8 h по-късно, със или без храна. Таблетките се поглъщат цели с чаша вода. Лечебният курс започва с най-ниската ДД – 60 mg. При добра поносимост най-малко след 7 дни ДД се повишава на 90 mg. При добра поносимост най-малко след 7 дни може да се премине на ДД 120 mg. *Целта на титриране на ДД толваптан е да се блокира действието на вазопресина върху V₂-рецепторите възможно най-пълно и най-продължително, като същевременно се поддържа нормален воден баланс.* Необходимо е мониториране на плазмения осмоларитет и серумната концентрация на натрий, а също на т.м., за да се избегне риска от дехидратация.

Взаимодействия: Комедикацията със силни инхибитори на СYP3A (итраконазол, кетоконазол, кларитромицин) може да повиши два и повече пъти плазмените нива на толваптан. Обратно – ензимният индуктор рифампицин понижава с около 85% плазмените концентрации на толваптан.

Нежелани реакции: Полидипсия, дехидратация, хипернатриемия, хиперурикемия, хипергликемия, безапетитие, безсъние, главоболие, замаяност, палпитации, диспнея, диария, ксеростомия, констипация, диспепсия, обриви, сърбеж, мускулни спазми, жажда, ноктурия, полиурия, астения, повишаване нивата на серумните аминотрансферази и билирубина, намаление на т.м. **Противопоказания:** Повшена чувствителност към толваптан, дехидратация, хипернатриемия, бременност, кърмене, неусещащи или нереагиращи на жажда пациенти.

C04 ПЕРИФЕРНИ ВАЗОДИЛАТОРИ

C04AD Пуринови производни

PENTOXIFYLLINE – INN (АТС код: C04AD03)

● **Agapurin**[®] (Zentiva, a.s.) – филм-таблетки 100 mg (оп. 60 бр.). ● **Agapurin SR**[®] (Zentiva, a.s.) – таблетки с удължено освобождаване по 400 и 600 mg (оп. по 20, 50, 60 и 100 бр.). ● **Pentilin**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп 5 бр.); таблетки 400 mg (оп. 20 бр.). ● **Pentofyllin**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп. по 10 и 100 бр.). ● **Pentoxifiline Adipharm**[®] (Адифарм ЕАД) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 10 бр.). ● **PentoHexal**[®] (Hexal AG) – таблетки 600 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Pentoxifyllin Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 400 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Pentoxifyllin Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки 400 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Pentoxipharm**[®] (Унифарм АД) – ентросолвентни таблетки 100 mg (оп. по 10 и 60 бр.). ● **Vasonit**[®] (G.L. Pharma GmbH) – таблетки 600 mg с удължено освобождаване (оп. 20 бр.). ▼ Има добра резорбция след р.о. приложение. Претърпява бързо чернодробен метаболизъм (first pass effect). Плазменният полуживот на пентоксифилин е 24–48 min, а на метаболитите му – от 60 до 96 min. Неговата МПК се измерва на 3–4-ия час след р.о. апликация. Излъчва се предимно с урината. ▲ Пентоксифилин инхибира фосфодиестеразата и разширява предимно съдовете на крайниците. Той има известен положителен инотропен ефект. Повишава флексибилността на еритроцитите, подобрява реологичните свойства на кръвта и микроциркулацията в исхемизираните тъкани.

Показания: Смущения в периферното кръвооросване, свързани със ЗД, атеросклероза, възпалителни процеси (*ulcus cruris*, гангрена), тромбоза, болест на Рейно, акроцианоза; мозъчна атеросклероза, придружена от световъртеж, цефалгия, смущения в съня и запаметяването.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: *Орално* се приема по 200 mg/8 h. ПД е 100 mg/8 h. *Венозно* се инжектира бавно (за 5 min), като съдържанието на 1 ампула се разрежда с 10 ml физиологичен разтвор. ДД е от 50 до 100 mg. Пентоксифилинът може да се въведе венозно капково в по-големи ДД – 300 до 400 mg. В този случай всеки 100 mg от препарата предварително се разреждат с 250–500 ml физиологичен разтвор, глюкоза или левулоза и се инфузират в продължение на 90–180 min. При необходимост пентоксифилинът може да се инфузира интраартериално в ДД 100–300 mg, разреждана с 20–60 ml физиологичен разтвор. Интраартериалната инфузия продължава 10–30 min. Обикновено парентералната терапия с пентоксифилин се комбинира с неговото орално приемане в доза 100 mg 2–3 пъти на ден.

Нежелани реакции: С *честотата от 1 до 10%* – главоболие, замаяност, диспепсия, гадене, повръщане; с *честотата под 1%* – умерена хипотензия, ретростернална опресия, ажитация (възбуда), неясно виждане, болки в ушите. **Противопоказания:** Пресен миокарден инфаркт. При тежка коронарна и мозъчна атеросклероза пентоксифилин може да се прилага само орално.

C04AE Ergót-алкалоиди и производни

NICERGOLINE – INN (АТС код: C04AE02)

● **Ergotop®** (Kwizida Pharma GmbH) – филмирани таблетки 30 mg (оп. 28 бр.). ● **Nergolin®** (Actavis Group ehf.) – филмирани таблетки 30 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Sermion®** (Pfizer Enterprises SARL) – прах 4 mg за инжекционен разтвор във флакони плюс разтворител 4 ml в ампули (оп. по 4 бр.); филмирани таблетки 10 mg (оп. по 30 и 90 бр.) и 30 mg (оп. 30 бр.). ▲ Ницерголин има периферен съдоразширяващ ефект, дължащ се на блокиране на постсинаптичните алфа-адренергични рецептори. Той също повишава усвояването на кислород и глюкоза от мозъчните клетки, увеличава кръвооросването особено в исхемичните зони, стимулира паметта и обучението, подобрява настроението, потиска тромбоцитната агрегация и адхезия.

Показания: МСБ, преходни исхемични нарушения на мозъчното кръвооросване, постинсулни състояния, мултиинфарктна деменция, сенилна или пресенилна деменция, мигрена, облитериращ ендартериит, синдром на Рейно, в състава на комбинираната терапия на АХ.

Приложение: (1) Най-често ницерголин се приема *орално* между храненията в доза 5–10 mg три пъти на ден. (2) За лечение на състояния след мозъчен инсулт, мултиинфарктна деменция, сенилна или пресенилна деменция (свързани с болестта на Алцхаймер или Паркинсон) на възрастни той се назначава орално в доза 30 mg един или два пъти на ден. Приемането на продукта в ДД 60 mg трябва да е временно. (3) При мозъчно-метаболитно-съдови нарушения, дължащи се на атеросклероза, тромбоза или емболизъм ницерголин може да се инжектира мускулно в доза 2 до 4 mg два пъти дневно. Той може да се приложи също под форма на i.v. инфузия в доза от 4 до 8 mg, разреден до обем 100 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. По лекарска преценка тази ЕД може да се приложи 2 до 3 пъти през деня. (4) При облитериращ ендартериит ницерголин е прилаган *интраартериално* в доза 4 mg/10 ml физиологичен разтвор/2 min. (5) Тъй като ницерголинът и неговите метаболити се екскретират в 80% с урината при пациенти с умерено УБФ се използват по-ниски ДД.

Нежелани реакции: Световъртеж, нарушения на съня, диспептични прояви, хипотензия, обриви.
Противопоказания: Повишена чувствителност към ницерголин или ерго-алкалоиди, пресен ОМИ, остър кръвоизлив, ортостатична хипотония, кърмене.

C04AX Други периферни вазодилататори

GINGKO FOLIUM (вж. гл. N06DX)

NAFTIDROFURYL – INN (АТС код: C04AX21)

● **Drosunal®** („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Dusodril®** (Merck Sante S.A.D.) – капсули 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.); филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) с удължено освобождаване. ● **Dusopharm®** (Унифарм АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Нафтидрофурил има бърза резорбция в СЧТ, t_{max} 1 h, СПП 80% и елиминационен полуживот 1 h. Метаболизира се чрез хидролиза до неактивни метаболити, които се екскретират предимно с урината. Преминва ХЕБ. ▲ Нафтидрофурил *блокира 5-HT₂-рецепторите* и намалява вазоконстрикцията на мозъчните кръвоносни съдове и тези на крайниците; подобрява флексибилността на еритроцитите, микроциркулацията и хемодинамиката; потиска тромбоцитната агрегация. Активира сукцинатдеhidрогеназата, засилва аеробния метаболизъм и биосинтеза на цАМФ.

Показания: Хронични исхемични когнитивни и сетивни нарушения в кръвооросването на мозъка (свързани с атеросклероза, хипертензивна енцефалопатия, постинсулни състояния, травми); ХОАБ, claudicatio intermittens (стадий II), болест на Рейно (съпътстваща терапия), диабетична ангиопатия, акроцианоза, нощни парестезии.

Приложение: (1) При хронични исхемични когнитивни и сетивни нарушения в кръвооросването на мозъка, вкл. свързани с мозъчно-съдови инциденти, нафтидрофурилет се назначава р.о. в доза 100 mg 3 пъти на ден. (2) При ХОАБ той се приема по 200 mg 3 пъти на ден (= 600 mg дневно). При болест на Рейно се използват два пъти по-ниски ДД. Капсулите или таблетките се поглъщат цели по време на хранене със 150 ml вода.

Взаимодействия: При комедикация с АХЛ нафтидрофурил потенцира тяхното действие. Той засилва отрицателния дромotropен ефект на бета-блокериите.

Нежелани реакции: Рядко – повдигане, епигастралгии, диария, световъртеж, кожни обриви, локален езофагит; в единични случаи – чернодробни нарушения. При **остра интоксикация** с нафтидрофурил са наблюдавани объркване и конвулсии. В този случаи незабавно трябва да се направи стомашна промивка с активен въглен и да се контролират при болнични условия виталните показатели. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към нафтидрофурил, хиперкалсурия, анамнеза за рецидивираща калциева нефролитиаза, бременност, кърмене.

C05 ВАЗО (АНГИО) ПРОТЕКТОРИ

C05A Средства за локална терапия на хемороиди и анални фисури

C05AA Кортикоиди

ULTRAPROCT* (АТС код: C05AA08) (Schering AG) – свещички (оп. по 10 бр.); унгвент в алуминиеви туби по 20 и 30 g (оп. по 1 бр.). Всяка *свещичка* съдържа по 0,61 mg fluocortolone pivalate, 0,63 mg, fluocortolone caproate и 1 mg cinchocaine hydrochloride. В 1 g *унгвент* има 0,92 mg fluocortolone pivalate, 0,95 mg fluocortolone caproate и 5 mg cinchocaine hydrochloride. ▲ Флуокортолон е флуориран преднизолон с противовъзпалителен, антиалергичен и противосърбежен ефект, свързани главно с непряко инхибиране на фосфолипаза А₂. В двете лекарствени форми на Ultraproct* се използват два различни естера на флуокортолон, които проявяват ефектите си по различно време, а това осигурява бързо и продължително действие (двуфазно действие). Локалният анестетик цинхокаин облекчава болката.

Показания: Хемороиди, повърхностни анални фисури и рагади, проктит.

Приложение. Най-добре е Ultraproct* да се използва след дефекация, но след добро почистване на аналната и перианалната област. Бързото подобрене на пациента не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението. За да се предотвратят рецидиви, се препоръчва лечението с Ultraproct* да не е по-кратко от 7 последователни дни. След отзвучаване на симптомите лечението продължава (като унгвентът се прилага по 1 път на ден, а ако се използват свещички, те се прилагат през ден). Общата продължителност на лечението не трябва да е по-дълга от 4 седмици. Ако терапията се провежда с унгвента, през първата седмица той се прилага обикновено 2 пъти на ден, като през първия ден за по-бързо повлияване на болестната симптоматика може да се приложи дори 4 пъти. Малко количество унгвент (приблизително с големината на грахово зърно) се намазва около ануса и в аналния пръстен с пръст, като неговият връх трябва да преодолее съпротивлението на аналния сфинктер. Преди да се въведе в правото черво, накрайникът (апликаторът), поставен в опаковката, се завинтва на тубичката. При силно възпаление и болезнени лезии се препоръчва в началото да се прилага с помощта на показалеца на ръката. Излезлите навън от ануса хемороидални възли се намазват дебело и чрез внимателен натиск с пръст се репонират обратно. През първата седмица Ultraproct* се назначава обикновено в доза по 1 свещичка на ден дълбоко ректално. При по-тежки случаи първият ден се поставя по 1 свещичка 2–3 пъти. Ако свещичките са се размекнали от топлина, трябва да се поставят за малко в студена вода преди да се извадят от обвивката. При микози е необходима допълнителна антимикотична терапия.

Нежелани реакции: При употреба на Ultraproct* повече от 4 седмици е възможно да се наблюдава локална атрофия на кожата. В редки случаи се проявяват алергични кожни реакции. В случай на поглъщане на няколко грама унгвент или на няколко свещички Ultraproct* могат да се очакват *системни НЛР, свързани с наличието на цинхокаин (местен анестетик)*. В зависимост от дозата те може да се проявят с потискане или спиране на сърдечната дейност, гърчове, потискане до спиране на дишането. **Противопоказания:** Туберкулоза или луетични процеси в аналната и перианалната област; варицела или други вирусни; първият триместър на бременността. Ultraproct* не трябва да попада в очите. След неговата употреба ръцете трябва грижливо да се измият с вода и сапун.

C05AD Локални анестетици

DOXIPROCT® (АТС код: C05AD01) (OM Portuguesa) – унгвент в алуминиева туба 30 g (оп. 1 бр.). Комбиниран препарат, съдържащ Calcium Dobesilate и Lidocaine Hydrochloride. Унгвентът се прилага два пъти дневно в областта на ануса.

PROCTO-GLYVENOL® (АТС код: C05AD00) (Novartis Consumer Health GmbH) – ректален крем 30 g, съдържащ 2.12% лидокаин и 5% трибенозид, в алуминиева туба с полиетиленов накрайник (оп. 1 бр.); свещички, съдържащи по 400 mg трибенозид и 40 mg лидокаин (оп. 10 бр.). Действа локално венотонично, противовъзпалително и местноанестетично. При хемороиди кремът се прилага сутрин и вечер до отзвучаване на остриите симптоми, а след това – само вечер. Рядко може да предизвика парене, болка, засилена чревна перисталтика. Не се прилага при повишена чувствителност към някоя от съставките.

C05AX Други средства за локална терапия на хемороиди и анални фисури

DOLOPROCT® (АТС код: C05AX03) (Schering GmbH) – свещички, съдържащи по 1 mg флуокортолон и 40 mg лидокаин (оп. по 6, 10 и 12 бр.); *ректален крем* в алуминиеви туби по 10, 15, 30 и 50 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем има 1 mg флуокортолон и 20 mg лидокаин.

Показания: Doloproct облекчава болката, отока, паренето и сърбежа при *проктит и хемороиди*.

Приложение: Свещичките се прилагат 2 пъти на ден – сутрин и вечер. След подобряване на състоянието се преминава на 1 свещичка на ден или през ден. Преди поставянето им аналната област трябва да бъде добре почиствана. Свещичките се въвеждат дълбоко в ануса. Ректалният крем Doloproct е показан още при анална екзема. Той се прилага най-често 2 пъти на ден – съответно сутрин и вечер, но през първите дни може и 3 пъти на ден. След овладяване на симптоматиката се прилага 1 път дневно. Препоръчва се апликацията на крема да се извършва след дефекация. Малко количество крем (колкото грахово зърно) се нанася в аналната област с помощта на показалеца на ръката и след това с върха на пръста трябва да се преодолее съпротивлението на m. sphincter ani. Когато се цели ректална апликация, трябва да се използва приложението апликатор, който се завива върху тубата. Продължителността на лечението е до 2 седмици.

Противопоказания: Анални инфекции, специфични кожни лезии (сифилис, туберкулоза), варицела, поставксинални реакции, данни за свръхчувствителност към някоя от активните съставки или помощните вещества (cetostearyl alcohol).

DOXIPROCT PLUS® (АТС код: C05AX03) (OM Portuguesa) – унгвент в алуминиева туба 20 g (оп. 1 бр.). Комбиниран препарат, съдържащ Calcium Dobesilate, Lidocaine Hydrochloride и Dexamethasone Acetate. Унгвентът се прилага два пъти дневно в областта на ануса.

FITOROID® (Aboca S.p.A.) – биокрем 40 ml в туба с наконечник за вътрешно ректално приложение (оп. 1 бр.). МИ. Продуктът съдържа лиофилизирани екстракти от цветни връхчета на хелихризум и жълт кантарион, липофилна фракция от корен на бодлив залист, гел от изсушени листа на столетник, масло от жожоба и карите, етерични масла от кипарисови плодове и листа от лютива мента. БАВ в продукта са биофлавоноиди, танини, етерични масла. Биокреъмът *Fitorid* спомага за предпазване от раздразнение в перианалната област и облекчава пациенти с *хемороиди*. След завиване на наконечника на тубичката кремът се прилага 1 до 4 пъти на ден при съблюдаване на хигиената.

C05B Средства за антиварикозна терапия

C05BA Хепарин и хепариноиди за локално приложение

HEPARINOID (АТС код: C05BA01)

● **Heparoid Zentiva®** (Zentiva k.s.) – дермален унгвент, съдържащ 100 IU heparinoid/mg маз в алуминиеви туби по 30 g (оп. 1 бр.). Лекарственият продукт Heparoid притежава антитромбозна активност. *Показан* е при повърхностен тромбофлебит и варици; флебити, развили се след повторни венозни инжекции; повърхностни постоперативни инфилтрати; тромбоза на хемороидалните вени. Heparoid се прилага локално 2–3 пъти на ден. Противопоказан е при язвено некротични процеси. Не трябва да попада в очите.

LIOTON 1000 gel® (АТС код: C05BA02) (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – гел в туби по 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Продуктът съдържа 1000 IU Heparin sodium/g гел (оп. 1 бр.).

Показания: Локална терапия на заболявания на повърхностните вени – варикозен синдром, флеботромбоза, тромбофлебит, повърхностен перифлебит; варикозни язви; постоперативен варикофлебит, състояния след сафенектомия; спортни и други травми, контузии (вкл. на мускулно-сухожилните и капсулно-лигаментните тъкани), инфилтрати, подкожни хематоми и локализиран оток.

Приложение. Lioton 1000 gel се прилага 1 до 3 пъти на ден, като 3 до 10 cm гел се нанася върху засегнатия кожен участък и леко се втрива. Поради ограничени клинични данни продуктът не трябва да се прилага на деца.

Нежелани реакции: Зачервяване на кожата и сърбеж, които отзвучават след прекратяване на лечението.

Противопоказания: Кръвотечение, върху открити рани или върху лигавицата, а също при инфектирани гнойни процеси. Някои пациенти имат повишена чувствителност към метил- и пропил-пара-хидроксibenзоат, които са помощни вещества (консерванти).

VENOPROTECT® (АТС код: C05BA03) (Actavis Group ehf) – гел, съдържащ хепарин 1000 IU/g, в алуминиеви туби по 40 и 60 g (оп. по 1 бр.). *Показания приложение:* вж. Lioton по-горе.

C05BC Склерозиращи вените средства за локално приложение

POLIDOCANOL – INN (АТС код: C05BB02)

● **Asclera*** (Merz North America) – разтвор 0,5% и 1% в стъклен флакон от 2 ml. ▲ Полидоканол е локален анестетик, фиброзирач и склерозиращ агент.

Показания: *Неkomplцирани разширени вени с диаметър ≤ 1 mm и неkomplцирани варикозни (ретикуларни) вени с диаметър от 1 до 3 mm.*

Приложение: Продуктът не трябва да се използва при наличие на прахови частици, промени в цвета на разтвора или повреждане на флакона. Полидоканол се инжектира с фини игли № 26–30 в максимален обем за една инжекция 0,3 ml и максимален обем за една сесия (процедура) до 10 ml. При *неkomplцирани разширени вени с диаметър ≤ 1 mm* се използва 0,5% разтвор, а при *неkomplцирани варикозни (ретикуларни) вени с диаметър от 1 до 3 mm* – 1% разтвор. Иглата се въвежда тангенциално във вената и разтворът се инжектира бавно строго венозно. За да се предотврати венозна руптура, по време на инжектирането се прилага лек натиск. След изваждане на иглата се прави компресивна превръзка и се насърчава пациентът да се движи в продължение на 15–20 min, като през това време той се наблюдава за проява на признаци на алергични реакции. Компресивната превръзка е необходима, за да се намали рискът от тромбоза на дълбоките вени. Повторно третиране може да е необходимо, ако степента на разширените вени изисква повече от 10 ml разтвор. Втората процедура може да се проведе след 7 до 14 дни. Малките локални тромби, които се развият след третирането с полидоканол се отстраняват чрез инцизия и микротромбектомия.

Нежелани реакции: В случай на инжектиране на полидоканол в големи обеми са възможни тежки нежелани, вкл. анафилактични реакции. Погрешното инжектиране в артерия причинява некроза, исхемия и гангрена и изисква незабавна спешна намеса на съдов хирург. При паравенозно инжектиране може да се развие тъканна некроза. По тази причина препаратът се инжектира в много малки обеми. Най-чести НЛР са: хематом и болка в областта на инжектиране, дисколоризация и сърбеж на кожата, неоваскуларизация, образуване на локален съсирек (тромб). **Противопоказания:** Варикозни вени с диаметър > 3 mm, свръхчувствителност към полидоканол, флебит, тромбофлебит, нарушения в коагулацията.

C05C Капиляротонични лекарства

C05CA Биофлавоноиди (моно- и комбинирани препарати)

DIOFLAVON® (АТС код: C05CA00) („Фармацевтични заводи Милве“ АД) – филмирани таблетки, съдържащи 500 mg микроноизирана и пречистена флавоноидна фракция от диосмин 90% и хесперидин 10% (оп. по 30 и 60 бр.). При симптоми на венозно-лимфна недостатъчност (тежест в краката и др.) се приема по 1 таблетка на обяд и 1 таблетка вечер по време на хранене. При остра хемороидална криза ДД през първите 6 дни е 6 таблетки, а през следващите 3 дни – 4 таблетки.

DIOSMIN – INN (АТС код: C05CA03)

●**Dioket®** (Stragen France SAS) – таблетки 600 mg, съдържащи диосмин (оп. по 15 и 30 бр.). ●**Flevenol®** (Alvogen IP Co.S.ár.l.) – филмирани таблетки 500 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ●**Phlebodia®** (Lab. Innotech International) – обвити таблетки 600 mg, съдържащи диосмин (оп. по 15 и 30 бр.). ▼ Има t_{max} 5 h и уринна екскреция 79%. Диосминът се разпределя в бъбреците, черния дроб, белите дробове и особено във v. cava и v. saphena. ▲ Диосмин притежава капиляротоничен, венотоничен и венопротективен ефект. Увеличава систоличното и диасталничното налягане при постхирургична ортостатична хипотензия. Предпазва от хеморагични усложнения при използване на вътрематочни противозачатъчни средства (песарии, спирали).

Показания: Симптоматична терапия на симптоми, свързани с венозно-лимфна недостатъчност (тежест в краката, болки, начален декубитус) и остри хемороидални кризи; адювантно лечение на капилярна чупливост.

Приложение: При венозна недостатъчност на възрастни диосмин се назначава в доза 500 или 600 mg сутрин преди закуска на гладно, а при обострени хемороиди – по 600 mg 2–3 пъти на ден. Лечението трябва да е не по – дълго от 15 дни. В случай, че не се отстранят симптомите на обострени хемороиди или състоянието на пациента се влоши, трябва да се направи проктологична оценка и ревизия на терапията.

Нежелани реакции: Рядко – алергични прояви и СЧ дискомфорт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към диосмин.

DIOSMIN & HESPERIDIN

●**Asketon®** (Medochemie Ltd) – таблетки (оп. 64 бр.). ХД, съдържаща микроноизирана биофлавоноидна смес от 450 mg диосмин и 50 mg хесперидин. ●**Detralex®** (Les Laboratoires Servier) (АТС код: C05CA53) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). Представява микроноизирана флавоноидна фракция с повишена биодостъпност, съдържаща 450 mg диосмин и 50 mg хесперидин. ▲ Продуктите притежават капиляротоничен, венотоничен и антиексудативен ефект, дължащи се на потискане освобождаването на медиатори на възпалението (простагландини и свободни радикали; потискане на левкоцитната адхезия и миграция). Засилват лимфния ток и повишават лимфния дренаж. Венотоничният им ефект е свързан с удължаване действието на NA и е по-силен от този на троксерутина. Detralex подобрява кожната перфузия и реологичните свойства на кръвта.

Показания: ХВН на долните крайници, венозни язви, хемороиди.

Приложение: Detralex или Asketon се приемат орално обикновено в ДД 2 таблетки. При остри хемороидални кризи се назначава по 6 таблетки на ден в продължение на 4 дни, след което в следващите 3–4 дни се приемат по 4 таблетки на ден.

Нежелани реакции: СЧ и вегетативни нарушения. **Противопоказания:** Бременност, кърмене.

DIOSMINOL® (АТС код: C05CA00) (Тева Фармасюткълс България ЕООД) – таблетки (оп. 60 бр.). Всяка таблетка съдържа микроноизирана пречистена фракция диосмин 450 mg, хесперидин 50 mg и стандартизиран екстракт от конски кестен 3,24 mg. Улеснява венозната циркулация на долните крайници. При възрастни с ХВН се препоръчва в ДД 1–2 таблетки.

HIDROSMIN – INN (АТС код: C05CA05)

●**Venosmil®** (Faes Pharma S.A.) – капсули 200 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.). ▲ Представява дисоминов дериват – биофлавоноид с изразено капиляротонично действие, вероятно свързано с инхибиране на СОМТ. Подобрява също реологичните свойства на кръвта, както и тонуса на вените.

Показания: За краткосрочно (2 до 3-мес.) облекчаване на отоци, дължащи се на ХВН.

Приложение: По 1 капсула 3 пъти на ден по време на хранене с чаша вода.

Нежелани реакции: Гадене, гастралгия, сърбеж, обриви, главоболие. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към хидросмин.

PEFLAVIT C® (АТС код: C05CA51) (Sopharma AD) – обвити таблетки, съдържащи 20 mg сух екстракт от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и 50 mg витамин С (оп. 60 бр.). ▲ Препаратът има капиляротоничен, противовъзпалителен, антиалергичен и антиоксидантен ефект.

Показания: Хеморагични диатези, остър гломерулонефрит, ринити, ларинготрахеити, пневмонии, хеморагичен гингивит, пародонтоза, хроничен хепатит, варици, атеросклероза, АХ, дерматити, ретинални кръвоизливи; предозизиране на салицилати и арсенови съединения.

Приложение: По 1–2 таблетки/8 h в продължение на 15–30 дни. В по-тежки случаи се приемат по 3 таблетки 3–4 пъти на ден. Peflavit C трябва да се прилага много внимателно на пациенти с повишена съсирваемост на кръвта, склонност към тромбози, тромбофлебити, ЗД.

Нежелани реакции: При предозизиране на Peflavit C може да се наблюдава повишена съсирваемост на кръвта и склонност към тромбози. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към компонентите на Peflavit C; пациенти с изкуствени сърдечни клапи; комедикация с антикоагуланти; дефицит на Г6ФД; нефролитиаза; таласемия.

REPARIL® (АТС код: C05CA00) (Madaus GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки, съдържащи 20 mg есцин (оп. по 20, 40, 50 и 100 бр.). Есцинът притежава капиларотонично и антиексудативно действие. Показан при посттравматични локализиращи отоци. на възрастни и деца над 14 г. се назначава по 2 x 3 таблетки дневно; ПД е 3 x 1 таблетка на ден. Деца от 7 до 14 г. – 2 до 3 пъти на ден по 1 таблетка (без да се дъвче), след хранене. Противопоказан при свръхчувствителност към есцин, БН, бременност, кърмене.

TROXERUTIN – INN (АТС код: C05CA04)

● **Troxemed®** (Медика АД) – капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ● **Troxerutin Sopharma®** (Софарма АД) – гел 2% 40 g в туби (оп. 1 бр.); капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ● **Troxerutin Vetrop®** (Ветпром АД) – гел 2% 40 g в туби (оп. 1 бр.). ● **Troxevasin®** („Актавис“ ЕАД) – гел 2% в алуминиеви туби с вместимост по 20, 40 и 100 g (оп. по 1 бр.); капсули 300 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Venoruton®** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 2% 40 g (оп. 1 бр.); капсули 300 mg (оп. 50 бр.). ▲ Има венотонично (антиварикозно), капиларотонично, антиексудативно и хемостатично действие. Потиска тромбоцитната агрегация.

Показания: Варикозен синдром, варикозни язви, ХВН, хемороиди, повърхностни тромбозни флебити, флебосклероза, мускулни крампи, болки от травматичен произход (след навяхване, изкълчване, снемане на гипсова превръзка).

Приложение. Приема се *орално* по 300 mg 1 до 2 пъти на ден по време на хранене в продължение на 15 до 30 дни. Гелът внимателно се *втрива* (докато кожата стане суха) върху поразения участък сутрин и вечер. Лечението е продължително.

TROXERUTIN & INDOMETACIN (АТС код: C05CA54)

● **Indovasin®** („Актавис“ ЕАД) – гел в туби по 45 g (оп. 1 бр.). В 1 g гел се съдържат 20 mg троксерутин и 30 mg индометацин. ▲ Продуктът имат венотоничен и антиексудативен ефект.

Показания: Варикозен синдром, съпроводен от болки и отоци; хемороиди; травматични хематоми; ставно-мускулни заболявания (бурсити, тендовагинити, синовити, миозити).

Приложение: Около 1–2 cm гел се нанася с леки втриващи движения върху поразения участък на кожата 2–3 пъти дневно. ДД за възрастни не трябва да превишава 1/7 от обема на цялата туба.

Нежелани реакции: Рядко – кожни алергични реакции. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на гела, хеморагична диатеза; първия и третия гестационен триместър; комедикация с ГКС.

VARIXINAL® (Walmark) – таблетки (оп. по 30 и 60 бр.) и гел 75 ml в туби (оп. 1 бр.). Представява БАД, съдържаща в 1 таблетка: екстракт от червена боровинка – 200 mg (= 500 mcg антоцианозиди), екстракт от конски кестен – 1 g (= 33,3 mg есцин), екстракт от див чешшир – 800 mg, витамин С – 250 mg, хесперидин – 100 mg и екстракт от Gotu cola – 100 mg. Повлиява благоприятно симптоми на ХВН (оток и болка в долните крайници) и хемороиди. Приема се по 1 таблетка на ден преди хранене. Гелът се нанася върху засегнатата част от кожата 1 до 2 пъти на ден, като се масажират в посока отдолу нагоре.

VENALOT DEPOT® (АТС код: C05CA00) (Schaper & Brümmer GmbH & Co.KG) – филм-таблетки с удължено освобождаване, съдържащи кумарини 15 mg и троксерутин 90 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.).

Показания: Застойни нарушения при ХВН и лимфедем, наблюдавани при дерматосидероза, дерматолипосклероза, ulcus scurii, повърхностни флебити, хемороиди, след операции или спортни травми.

Приложение: На възрастни се предписва от 1 до 2 таблетки 3 пъти дневно.

VENOPLANT® (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 263,2 mg сух екстракт от плодовете на конския кестен (оп. 20, 50 и 100 бр.). Показан за симптоматично лечение на ХВН. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден.

VENOVIT® (АТС код: C05CA00) ("Феникс медика – Ася Попова" ЕООД) – капсули 180 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). Фитопроduct, показан при ХВН.

C05CX Други капиларотонични препарати

CALCIUM DOBESILATE (АТС код: C05CX00)

● **Doxium®** (OM Pharma S.A.) – капсули 500 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ▲ *Синтетичен препарат*, намаляващ капиларната пропускливост и фрагилитет. Ускорява резорбцията на хеморагиите и забавя развитието на ретинопатия у болни от ЗД.

Показания: Диабетична ретинопатия и други ангиопатии, варикозен синдром, мено- и метрорагии, цироза, АХ, атеросклероза, за предоперативна подготовка в офталмологията (фотокоагулация), при хипофизектомия.

Приложение: По 250 mg p.o./8 h по време на хранене.

Противопоказания: Първите три гестационни месеца.

ENDOTELON® (АТС код: C05CX00) (Ceplapharm Arzneimittel GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки 150 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ▲ Endotelon е *пречистен екстракт от семената на грозде*, стандартизиран по отношение съдържанието на *процианидолови олигомери*. Притежава ендотелопротективен и венотоничен ефект. Показан при хронична лимфатична и ХВН. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден. Може да предизвика гадене, болки в корема, кожни обриви, главоболие.

C07 БЕТА-БЛОКЕРИ

- Селективни β_1 -блокери, освобождаващи NO: Nebivolol
- Селективни β_1 -блокери: Acebutolol* (с ISA), Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Celiprolol* (с β_2 -ISA), Landiolol, Metoprolol
- Неселективни β -блокери: Bopindolol*, Carteolol* (с ISA), Esmolol*, Oxprenolol* (с β_1 -ISA), Pindolol* (с β_1 -ISA), Propranolol, Sotalol, Timolol

C07A Бета-блокери, самостоятелно

C07AA Неселективни бета-блокери

PROPRANOLOL – INN (АТС код: C07AA05)

● **Hemangioli**[®] (Pierre Fabre Dermatologie) – перорален разтвор 120 ml с концентрация 3.75 mg/ml в бутилка (оп. 1 бр.). ● **Propranolol Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 25, 28, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Propranolol Actavis**[®] (Actavis Group ehf) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Propranolol Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки по 25 и 40 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ▼ Оралната бионаличност на пропранолола е 30–40% и значително варира у отделните индивиди, поради екстензивен чернодробен метаболизъм. Неговият $t_{1/2}$ е 4–6 h при възрастни (3,9–6,4 h при деца), СПП 90–95% и ТПК 40–100 ng/ml. ▲ Пропранолол е пълен неселективен бета-блокери с мембраностабилизиращо действие. Той има антихипертензивен, антистенокарден, антиаритмичен, антистресов и антимигренозен ефект. У тютюнопушачи лечебният му ефект намалява с 30% в сравнение с непушачи, което се дължи на ензимна индукция. Антихипертензивният му ефект се обяснява с намаляване на сърдечния дебит (свързано с блокада на β_1 -адренергичните рецептори в миокарда), намаляване на рениновата секреция (свързано с блокада на β_1 -адренергичните рецептори в ЮГА), блокиране на централните бета-адренергични рецептори в nucleus tractus solitarius и nucleus reticularis paramedialis в продълговатия мозък, блокиране на периферните пресинаптични β_2 -адренергични рецептори (което води до изключване на положителната обратна връзка в адренергичния синапс).

Показания: АХ, феохромоцитом, портална хипертензия, ИБС, тетралогия на Fallot, предсърдно мъждене и трептене, AV нодална *re-entry* тахикардия, катехоламин-предизвикани сърдечни аритмии; тиреотоксикоза; профилактика на миокарден инфаркт и мигрена; симптоматично лечение на хипертрофична субаортна стеноза; паркинсонов тремор; есенциален тремор; алкохолна абстиненция; агресивно поведение; невролептична акатизия; възбуда; шизофрения, остра паника; стомашни кръвоизливи при портална хипертензия или кръвотечение при варици на хранопровода.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: ① За лечение на АХ у възрастни пациенти пропранолол се предписва орално в начална доза 40 mg/12 h. ДД се увеличава през 3–7 дни. МДД пропранолол орално за възрастни е 320 mg. ② При *тахикардии* лечението с пропранолол започва с ниска ЕД (12,5–5 mg) *орално* през 6–8 h поради краткия му плазмен полуживот. През 3–7 дни ДД се увеличава с 20–25 mg. ③ Оптимален терапевтичен ефект при *стенокардия* се получава след приложение на препарата в ДД 75–150 mg орално на възрастни. ④ При *феоххромоцитом* в продължение на три дни преди операцията се прилага по 60 mg орално пропранолол в комбинация с алфа-блокери. ⑤ При *мигрена* пропранолол се приема в интервалите между пристъпите в ДД 80 mg, разделена на 3–4 орални приема през 6 до 8 h. При необходимост ДД се повишава с 20 до 40 mg през 3–4 седмици до МДД 240 mg. ⑥ При *есенциален тремор* пропранолол се назначава по 20 mg 2 пъти на ден. ПД варира от 120 до 240 mg.

Взаимодействия: При пациенти със ЗД пропранолол може да потенцира хипогликемичния ефект на инсулина и оралните АДЛ чрез инхибиране освобождаването на глюкоза от гликогенните депа на скелетната мускулатура, което увеличава склонността към хипогликемични реакции. Предимно неселективните бета-блокери могат да маскират симптоматиката на една хипогликемия (безпокойство, обилно изпотяване, тахикардия) и да затруднят своевременното поставяне на диагнозата. По тази причина в случай на показания за лечение с бета-блокери на пациенти със ЗД се препоръчват кардиоселективни препарати. Неселективните бета-блокери премахват инхибиращия ефект върху утерокинетиката на селективните β_2 -адреномиметици. Венозното прилагане на неселективни β -блокери засилва маточните контракции по време на раждане. Между пропранолола и хинидина съществува синергизъм по отношение на антиаритмичната им активност, което се дължи на тяхното мембраностабилизиращо действие. Това позволява двата препарата да се прилагат комбинирано в по-ниски дози за профилактика на пароксизмални предсърдни аритмии (вкл. при резистентни на хинидин пациенти) и за превръщане на предсърдна фибрилация в нормален ритъм. В този случай е необходимо внимателно наблюдаване на пациента за евентуално потенциране на кардиодепресивните ефекти на двете лекарства. Пропранололът потенцира действието на конкурентните нервно-мускулни блокери вероятно поради мембраностабилизиращата си активност. Затова пациенти, подложени на пропранололова терапия, трябва да се наблюдават внимателно по време на наркоза, съчетана с конкурентни миорелаксанти поради повишен риск от продължителна апнея.

Нежелани реакции: С β_1 -блокада са свързани развитието на брадикардия и намаляването на сърдечния ударен обем. Брадикардията в случай на изразена аортна белодробна инсуфициенция може да предизвика ексцесивна регургитация на кръвта през клапите. Това заедно с намаляването на ударния обем може да предизвика или да влоши СН. Във връзка с отрицателния си дромотропен ефект бета-блокери могат да влошат различни форми на AV блок. Те могат да повишат периферната съдова резистентност поради небалансиране на алфа-адренергичната съдова медиация, което влошава състояния, свързани с увеличено ниво на катехоламини, като миокарден инфаркт, феохромоцитом и др. Освен това може да се предизвика и синдром на Raynaud, особено при лечение на жени с АХ и варици. Поради β_2 -

блокада се повишават резистентността на дихателните пътища и склонността към бронхоспазъм и може да се провокират пристъпи при пациенти от бронхиална астма. След продължително приложение с пропранолол и други бета-блокери *липидният статус може да се влоши (повишават се триглицеридите и намалява HDL в плазмата)*, поради което той трябва да се контролира периодично. Наблюдавани са още СЧ нарушения (колики, диария); потискане на хемопоезата, потискане на чернодробната и бъбречната функция, кожни реакции, отслабване на либидото. Лечението с бета-блокери трябва да се спира чрез постепенно намаляване на дозата, за да се предотврати развитието на *феномена на отнемане*. **Противопоказания:** ХОББ, изразена брадикардия, сърдечна декомпенсация, AV блок от II и III степен, смущения в периферното кръвообращение, ЗД, метаболитна ацидоза, етерна наркоза, терапия с МАОИ, повишена чувствителност към бета-блокери.

SOTALOL – INN (АТС код: C07AA07)

● **Darob**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Sotagamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Sotahexal**[®] (Hexal AG) – таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Sotanorm**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 80 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има орална бионаличност 90–100% и $t_{1/2}$ 12±3 h. Той не се свързва с плазмените протеини. С урината се екскретира в непроменен вид над 75%. ▲ Соталол е неселективен бета-блокатор с амиодаронподобна антиаритмична активност. Удължава плато фазата на АП и *увеличава продължителността на абсолютния рефрактерен период*. Отслабва миокардния контрактилитет, забавя AV проводимост.

Показания: Надкамерна тахикардия (вкл. синдром на WPW), камерна тахикардия.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва с 80 mg/12 h *орално*. ДД соталол варира от 160 до 480 mg, разделена в 2–3 приема. Таблетките се назначават *преди хранене* с малко течност. При КК 10–30 ml/min ДД се намалява с 50%, а при КК под 10 ml – със 75%.

Взаимодействия: Диуретиците, предизвикващи хипокалиемия и хипомагниемия, предразполагат към развитие на камерна тахикардия при комедикация със соталол.

Нежелани реакции: Брадикардия, хипотензия, нарушения в AV проводимост, СН; ксеростомия, диспептични явления; световъртеж, главоболие, парестезии; конюнктивити, кератоконюнктивити; развитие на т. нар. *синдром на „сухите очи“*; непоносимост към контактни лещи; бронхоспазъм, бронхит; кожни обриви, псориазична дерматоза, алопеция. **Противопоказания:** ХСН, кардиогенен шок, AV блок от II и III степен, SA блок, хипотензия, метаболитна ацидоза, ХОББ, ХОАБ, повишена чувствителност към соталол и/или сулфонамиди; удължен Q–T интервал, респ. комедикация с лекарства, удължаващи този интервал като ААП от клас IA (хинидин, дизопирамид*, прокаинамид*), фенотиазини антипсихотици, ТЦА и някои H₁-блокери (астемизол*, терфенадин*).

C07AB Селективни бета-блокери

ATENOLOL – INN (АТС код: C07AB03)

● **Atenolol Sopharma**[®] (Софарма АД) – филм-таблетки по 25 и 50 mg (оп. 10, 30 и 50 бр.). ● **Tenormin**^{*} (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Атенолол има непълна СЧ резорбция, СПП 3–15%, t_{max} 2–4 h, $t_{1/2}$ у възрастни с НБФ е 6–9 h, а при увредена – от 15–35 h. При деца от 5 до 10 г. неговият $t_{1/2}$ е <5 h, а над 10 г. – над 5 h. Липофилността на препарата е ниска и той не преодолява ХЕБ. Екскретира се непроменен с урината 40% и с фекалиите – около 50%. ▲ Атенолол е пълен компетитивен *кардиоселективен* β_1 -блокатор с *антихипертензивен, антистенокарден и антиаритмичен ефект*. При болни с ИБС и АХ подобно на другите бета-блокери той намалява случаите с фатален и нефатален миокарден инфаркт (*има кардиопротективен ефект*). Предотвратява развитието на внезапна смърт у постинфарктно болни. Това се обяснява с *антиаритмичния му ефект и с намаляване на сърдечната исхемия*. Предизвиква *обратно развитие на ЛКХ*. *Понижава кислородната консумация* чрез намаляване честотата на сърдечните съкращения. *Подобрява регионалния миокарден кръвоток* особено в субендокардните исхемични зони. Известна роля играе също и потискането на тромбоцитната агрегация. При болни с ИБС, както и с АХ, значение има и *антистресовият му ефект*. Той се обяснява с намаляване на промените в артериалното налягане и сърдечния ритъм, предизвикани от физически натоварвания.

Показания: АХ, ИБС, вентрикулна и SV аритмия, мигрена (в интервалите), остър абстинентен алкохолен синдром. Като АХЛ атенололът е най-ефективен за начална терапия при пациенти под 50-годишна възраст, а също при хипертонично болни със съпътстваща тахикардия в покой и голяма пулсова амплитуда, респ. с ИБС и повишена плазмена ренинова активност.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението обикновено започва с ДД 25–50 mg р.о. атенолол. ДД се назначава в 1–2 приема. Антихипертензивният ефект на атенолола се стабилизира след около 14-дневно лечение. *Сърдечната честота в покой* се задържа около 60 удара/min. Прилагането на атенолола при АХ без съпътстваща коронарна исхемия в ДД >100 mg не води до по-добър терапевтичен ефект. За повечето болни с АХ ефективната ДД атенолол е 50 mg р.о. МДД при АХ е 100 mg, а при *angina pectoris* е 200 mg. При възрастни пациенти с БН и КК 15–35 ml/min атенолол се назначава по 100 mg/48 h, а при КК <15 ml/min – 100 mg/96 h. ДД атенолол за деца е 1–2 mg/kg *орално*.

Взаимодействия: Атенолол повишава хипогликемичния риск при едновременно прилагане с инсулин и други АДЛ. Комбинираната терапия на атенолол с верапамил или дилтиазем е рискована, поради адитивен ефект по отношение на

кардиодепресивната им активност. Той потенцира и удължава действието на недеполяризиращите миорелаксанти. Комбинираното му прилагане със СГ може да доведе до брадикардия и сърдечен блок. Лекарствата ензимни инхибитори повишават плазмените нива на атенолол и засилват неговите ефекти, докато естрогените намаляват антихипертензивния му ефект. НСПВЛ отслабват антихипертензивния ефект на атенолол.

Нежелани реакции: Персистираща брадикардия, хипотензия, болки в гърдите, диспнея, отоци, СН, AV блок от II или III степен, рядко – феномен на Raynaud, изстиване на крайниците; замаяност, умора, безсъние или летаргия, объркване, паметови нарушения, депресия, нощни кошмари; запек или диария, гадене; импотенция, *повишаване на триглицеридите и намаляване на HDL в плазмата*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бета-блокери, белодробен оток, кардиогенен шок, синусова брадикардия (под 45/min); AV от II или III степен, пълен AV блок при пациенти без расemaker, некомпенсирана СН, синонодална дисфункция; хипотензия; сърдечен инфаркт (със систолично налягане <100 mm Hg); кардиогенен шок; метаболитна ацидоза; нелекуван феохромоцитом.

BETAXOLOL – INN (АТС код: C07AB05 и S01ED02)

● **Betac**[®] (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Lokren**[®] (Санofi-Авентис България ЕООД) – филмирани таблетки 20 mg (оп. 28 бр.). ▼ Оралната бионаличност на бетаксолोल е висока (85%), СПП е около 50%, Vd 6 l/kg и t_{1/2β} от 15 до 20 h. По-голямата част от приложената доза бетаксолोल се метаболизира до неактивни метаболити и едва 10 до 15% се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Има *селективно β₁-блокиращо действие* и при перорална апликация проявява антихипертензивен и антистенокарден ефект. При локално приложение под форма колир бетаксолोल понижава както повишения, така и нормалния офталмотонус, което е свързано с намаляване продукцията на вътреочна течност.

Показания: Перорално при АХ и стенокардия при усилие.

Дозиране: Препоръчваната първоначална ДД е 20 mg в един орален прием. При някои пациенти с АХ и/или ИБС се наблюдава терапевтичен ефект още от ДД 10 mg. При необходимост, особено при angina pectoris, ДД може да се увеличи до 40 mg. При УБФ ДД се намалява, а при пациенти на хемоглидаза началната ДД е 5 mg. При ЧН не е нужно намаляване на ДД. При ПНВ, които по принцип са склонни към развитие на брадикардия, се препоръчва лечението да започне с ДД 5 mg.

Рискова категория за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Системни НЛР: Брадикардия, AV блок, СН; диспнея, астматичен пристъп, гъсти бронхиални секрети, дихателна недостатъчност; световъртеж, депресия, главоболие, световъртеж, астения, студени крайници, мускулна слабост, миалгия; косопад, глосит, епидермална некролиза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бетаксолोल, брадикардия, AV блок от II или III ст., СН.

BISOPROLOL – INN (АТС код: C07AB07)

● **Bibloc**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Blokbis**[®] (Actavis B.V.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Blokbis Cor**[®] (Actavis Group PTC ehl.) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Biprolo**[®] (Нео-Балканика ЕООД) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Bisogamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **BisoHexal**[®] (Hexal AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol ESP Pharma**[®] (Actavis Group PTC ehl.) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Bisoprolol Vitania**[®] (Витания Фарма ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisor**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Bisostad**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Byol**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 60 бр.). ● **Concor**[®] (Merck KGaA) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Concor Cor**[®] (Merck KGaA) – филм-таблетки по 2.5 и 5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Coronal**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 60 и 100 бр.). ● **Gisogen**[®] (Generics Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Sobycor**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Supracard**[®] (Labomed-Pharma S.A.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **TevaBisoprolol**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Tyrez**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Биозопролол има р.о. бионаличност 90%, t_{1/2} 10 до 12 h, t_{max} 1,7–3 h, СПП 30%, Vd 3,5 l/kg и системен клирънс 15 l/kg. Преминава ХЕБ. Около 50% от приетата ДД се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити. Родителското съединение и метаболитите му се екскретират с урината. ▲ Биозопролол е *силен кардиоселективен β₁-блокатор с мембраностабилизиращо действие*. Той има 24-часов антихипертензивен и антистенокарден ефект. Отношението краен ефект/максимален ефект е > 80%. *Не повлиява глюкозната хомеостаза* и е добре поносим при АХ у болни със ЗД. *Не променя липидния метаболизъм при дългосрочна терапия*. Редуцира общата смъртност с 34% и внезапната – с 44%. Намалява броя на хоспитализациите по повод влошена застойна СН с 36%.

Показания: АХ и ИБС.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с биозопролол при възрастни започва с ДД 5 mg в 1 прием. При ПНВ началната ДД варира от 1,125 до 2,5 mg. При необходимост ДД постепенно се увеличава. ПД биозопролол за възрастни най-често е 10 mg/24 h, а МДД – 20 mg. При всички пациенти ДД биозопролол трябва да се адаптира индивидуално, като се вземе под внимание терапевтичният отговор и сърдечната честота (препоръчва се пулсът в покой да се поддържа в границите на 55–65/min). Таблетките трябва да се приемат сутрин. Те може да се поглъщат с малко течност по време на закуска. Лечението е продължително и не трябва да спира внезапно, особено при ИБС. ДД трябва да се намалява постепенно в продължение на 10–14 дни.

Взаимодействия: Комедикацията с верапамил и в по-малка степен с дилтиазем потенцира отрицателните кардиоинотропни ефекти (отслабване на миокардния контрактилитет и потискане на AV проводимостта). Клонидин увеличава риска от развитие на "rebound хипертензия", а също така той значимо потенцира брадикардния ефект на бета-блокери и склонността към развитие на AV блок. МАОИ засилват риска от проява на хипертензивни кризи. При едновременно приложение на бизопролол с дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, нифедипин, нитредипин и др.) съществува повишен риск от хипотензия, вкл. ортостатична. При комбиниране на бета-блокери с ААЛ от клас I (особено дизопирамид и хинидин), III (амиодарон) или IV (верапамил) се повишава рискът от потискане на AV проводимост. Бета-блокери засилват хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства и освен това могат да маскират симптомите на хипогликемията. Бета-блокери намаляват аритмогенния риск по време на въвеждане в наркоза и след това. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема бета-блокери. Ерготаминът потенцира периферните циркулаторни нарушения на бета-блокери. Мефлохин* повишава брадикардния ефект на бизопролола. Бизопрололът следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с компенсирани СН или с компенсирана бронхиална астма (в случая е необходимо да се провежда комедикация със селективни β_2 -адренормиметици, чиято ДД може да бъде повишена). Подобно на останалите бета-блокери, бизопрололът може да повиши чувствителността към различни алергени и да увеличи честотата и тежестта на алергичните реакции. На фона на бизопрололова терапия симптомите на тиреотоксикоза (тремор, тахикардия) могат да се маскират.

Нежелани реакции: С честота >10% – отпадналост, летаргия; от 1% до 10% – хипотензия, гръдни болки, СН, синдром на Рейно, AV блок, отоци, брадикардия, главоболие, безсъние, объркване, депресия, абнормни мечти, задръжка на урина, обриви, диария или констипация, диспепсия, гадене, флатуленция, безапетитие. **Противопоказания:** Остра СН, епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, кардиогенен шок, AV блок от II или III степен (без пейсмейкър), синдром на болния синусов възел, брадикардия под 60/min преди започване на терапията, хипотензия (систолично налягане под 100 mm Hg), тежка бронхиална астма или тежка форма на ХОББ, късни стадии на ХОАБ и синдром на Рейно, метаболитна ацидоза, свръхчувствителност към бизопролол или някое от помощните вещества (магнезиев стеарат, кросповидон, целулоза, неорганичен фосфат, желязо, диметикон, макрогол 400, хипромелоза), деца (поради липса на данни).

BISOPROLOL & ACETYLSALICYLIC ACID (АТС код: C07AB57)

● **Betapres®** (Pfizer Pharmaceuticals Polpharma S.A.) – капсули, съдържащи 10 mg бизопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Blokbis ASA* 5 mg/75 mg** (Actavis Group PTC egr.) – капсули, съдържащи 5 mg бизопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Blokbis ASA* 5 mg/100 mg** (Actavis Group PTC egr.) – капсули, съдържащи 5 mg бизопролол и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Blokbis ASA* 10 mg/75 mg** (Actavis Group PTC egr.) – капсули, съдържащи 10 mg бизопролол и 75 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Blokbis ASA* 10 mg/100 mg** (Actavis Group PTC egr.) – капсули, съдържащи 10 mg бизопролол и 100 mg ацетилсалицилова киселина (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). При пациенти с ИБС или АХ се приема в ДД 1 таблетка на ден. При необходимост се комбинира с други лекарства.

CELIPROLOL* – INN (АТС код: C07AB08) – филм-таблетки по 100 и 200 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Има от 30 до 74% р.о. бионаличност, СПП 20 до 30%, $t_{1/2}$ 6 до 8 h и уринна екскреция в непроменен вид 90%. Премахва плацентарната и ХЕБ. Екскрецията му с млякото е незначителна. ▲ **Целипролол** е кардиоселективен β_1 -блокер с ISA, насочена предимно по отношение на β_2 -рецепторите. Той понижава артериалното налягане при 60–80% от пациентите с АХ. Подобрява използването на кислород в миокарда. Освен това има известен бронходилатиращ ефект. Понижава плазмените нива на холестерола, триглицеридите и фибриногена.

Показания: АХ и ИБС при възрастни пациенти със забавен пулс.

Приложение: Лечението започва с ДД 200 mg (при ПНВ – със 100 mg). При тежки форми на АХ и стенокардия ДД варира от 200 до 400 mg. МДД целипролол за възрастни е 600 mg. Антихипертензивният ефект на целипролола се потенцира от салуретици.

Взаимодействия: Не се препоръчва комедикацията с МАО инхибитори поради риск от рязко повишаване на артериалното налягане до 14 дни след прилагане на МАО инхибитора. Като бета-блокер целипрололът може да маскира наличието на симптоми, свързани с хипогликемия (напр. тахикардията). Затова се изисква повишено внимание при комедикация с АДЛ.

Нежелани реакции: Отпадналост, хипотензия, брадикардия, халюцинации, депресия, тромбоцитопения, констипация, отслабване на либидото, ксеростомия, хипогликемия, забавено развитие на плода. *При предозиране* – брадикардия, СН, камерна екстрасистолия, гърчове, бронхоспазм, хипотензия, тахикардия. Безопасността от използване на целипролола при бременност и кърмене не е достатъчно изяснена. **Противопоказания:** Декомпенсирана СН, кардиогенен шок, AV блок от II или III степен, брадикардия под 50/min, ИЗЗД, миастения, депресия, нарушения в съня.

LANDIOLOL – INN (АТС код: C07AB14)

● **Rapiblock®** (AOP Orphan Pharmaceuticals AG) – прах 300 и 600 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони; концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/2 ml в ампули (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има ниска степен на СПП (10%) и кратък елиминационен $t_{1/2}$ (3,2 min) при i.v приложение. ▲ Ландиололът е селективен бета-1-блокер с изразена антитахикардична активност. Той блокира 255 пъти по-силно бета-1-рецепторите в сравнение с бета-2.

Показания: (1) Надкамерна тахикардия и за бързо овладяване на камерната честота при предсърдно мъждене или трептене в периоперативния или постоперативния период, респ. при други обстоятелства, изискващи краткосрочен контрол на камерната честота с кратко действащо ААП. (2) Некоменсирана синусова тахикардия (по преценка на кардиолога).

Приложение: Препаратът се използва само в контролируема среда, дозиран строго индивидуално. Започва се с i.v. инфузия в доза 100 mcg/kg/min, последвана от продължителна инфузия със скорост от 10 до 40 mcg/kg/min. Ако не се изисква бързо постигане на брадикардичен ефект (респ. в рамките на 2 до 4 min), инфузията трябва да продължи от 10 до 20 min със скорост 40 mcg/kg/min до постигане на желания терапевтичен отговор. Ако такъв отговор не бъде постигнат и състоянието на пациента позволява, ПД може да се повиши до 80 mcg/kg/min.

Взаимодействия: В случай на комедикация с дихидропиридинови калциеви антагонисти се увеличава хипотоничния риск. НСПВЛ могат да понижат хипотензивните ефекти на бета-блокери.

Нежелани реакции: Чести – брадикардия, хипотония; редки – хипонатриемия, камерна тахикардия, сърдечен арест, AV блок, камерни екстрасистоли, шок, горещи вълни, респираторен дистрес, бронхоспазм, диспнея, белодробен оток, хипербилрубинемия, УЧФ, еритем, БН, промени в QRS комплекса, пирексия, хиперхолесеролемиа, *болка в мястото на инжектиране с усещане за натиск*, пневмония, медиастенит, гадене, повръщане, мускулни спазми.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, брадикардия < 50 уд/мин, синдром на болния синусов възел, тежки AV проводни нарушения (без пейсмейкър), втора или трета степен AV блок, хронични ритъмни нарушения, кардиогенен шок, тежка хипотония, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, БАХ, нелекуван феохромоцитом, остър астматичен пристъп, неконтролирана метаболитна ацидоза, кърмене.

METOPROLOL – INN (АТС код: C07AB02)

● **Betaloc ZOK®** (AstraZeneca AB) – таблетки по 50 и 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 30 бр.).
● **Betabockade®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки с удължено освобождаване по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Corvitol® 50** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Bloxazoc®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи метопролол съответно по 23.75, 47.50, 90 и 190 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Corvitol® 100** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 100 mg (оп. 30 бр.). ● **Egilok®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 60 бр.). ● **Egilok R®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване по 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Emzok®** (IVAX Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Mecorlong*** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg с удължено освобождаване (оп. 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Metocor®** (Адифарм ЕАД) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.); инжекционен разтвор 5 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Metoprolol Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol Meda®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 50 mg (оп. по 15, 20, 30 и 40 бр.). ● **Metoprolol Polpharma®** (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки с удължено освобождаване по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 50 и 100 mg и таблетки с удължено освобождаване 200 mg (оп. по 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Metoprolol tartarate Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metoprolol tartarate Intas®** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Metostad®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки с удължено освобождаване по 25, 50, 100 и 200 mg (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Metracim®** (Acino AG) – таблетки с удължено освобождаване по 23.75, 47.7590 и 190 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Promerol®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор, съдържащ метопролол тартрат 5 mg/5 ml в стъклена ампула (оп. по 10 и 50 бр.); филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Succiprol®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване, съдържащи по 47,5 и 95 mg метопролол сукцинат (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▼ Метопролол има орална бионаличност 40–50% (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), СПП 8% и $t_{1/2}$ 3–4 h. С Betaloc ZOK и другите *ретардни форми метопролол* имат $t_{1/2\alpha}$ около 18–20 h. С тях се поддържат непрекъснатата резорбция, равномерни плазмени концентрации и се осигурява β_1 -блокада в продължение на 24 h за разлика от конвенционалните таблетни форми. Освен това намалява потенциалния риск от свързаните с пиковите концентрации НЛР като брадикардия и умора. ▲ Метопрололът е *кардиоселективен β_1 -блокер*, чиито ефекти (антихипертензивен, антиаритмичен и антистенокарден) при обикновените таблетки продължават от 8–12 h и са най-силни 2–3 h след орално приложение. При ретардните форми ефектите продължават 24 h. Лечението с метопролол може да причини първоначално незначително повишаване на периферното съдово съпротивление, което бързо се нормализира. Метопрололът намалява честотата, продължителността и силата на болезнените и скритите исхемични пристъпи у пациенти със стенокардия и повишава тяхната работоспособност. Той има регулиращ ефект върху сърдечния ритъм при SV тахикардия или атриални фибрилации дори при наличие на вентрикуларни екстрасистоли. Антиаритмичната му активност се дължи предимно на потискане на автоматизма на пейсмейкърните клетки в синусовия възел и удължаване на AV проводимост. Метопролол намалява леталитета при ОМИ или съмнения за инфаркт. Това вероятно се дължи на намаляване на броя на острите вентрикуларни аритмии, а също и ограничаване размера на инфаркта. Освен това препаратът намалява случаите на нефатални повторни инфаркти на миокарда. Той обаче може да повиши плазмените нива на триглицеридите. В някои случаи се наблюдава известно понижаване на HDL-фракцията, но в по-малка степен в сравнение с неселективните β_1 -блокери. Когато е наложително, метопролол може да се прилага на пациенти с ХОББ в комбинация с β_1 -агонисти.

Показания: АХ (вкл. при бременни), синусова тахикардия, пароксизмална надкамерна тахикардия, angina pectoris; компенсирана ХСН; функционални сърдечни смущения със сърцебиене; хипертиреоидизъм (като адювантно лечение); мигрена в междупристъпния период.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① За профилактика на ангина при усилване терапията с конвенционалните таблетки метопролол започва с 50–100 mg орално 2 пъти на ден. ② За лечение на АХ или сърдечни ритъмни нарушения той се предписва в ДД 100–200 mg, разделена най-често на 2 приема. МДД метопролол за възрастни орално по FDA е 450 mg. ③ На деца метопролол се назначава орално в ДД от 1 до 5 mg/kg т.м., разделена на 2 приема. Промени в дозировките на препарата в посочения обсег на ДД са се правят през интервали от 3–4 дни. ④ Лекарствените форми с удължено освобождаване се приемат обикновено 1 път на ден, сутрин със закуската (но дори и с тях по-добри ефекти се получават при разделяне на ДД в два приема). Таблетките или техните половинки не трябва да се дъвчат или стриват. Те трябва да се поглъщат с течности. При възрастни пациенти с лека или средно тежка АХ се започва с ДД 50 mg. При необходимост ДД може да се увеличи постепенно до 200 mg и/или метопролол да се комбинира с други АХЛ. При стенокардия, а също при SV тахикардия ДД обикновено варира от 100 до 200 mg. Тя може да се увеличи при тежки случаи. При хиперкинетичен СС синдром ДД е най-често 100 mg. ⑤ За профилактика на мигрена при възрастни ретардните форми се приемат орално в ДД 100–200 mg в 1 прием. ⑥ При възрастни пациенти с тахикардии се започва с 5 mg/5 ml i.v. метопролол при скорост на въвеждане 1 до 2 ml/min. Тази доза може да се повтаря през 5-минутни интервали до постигане на терапевтичен ефект. В повечето случаи за това е достатъчна кумулативна доза от 10 до 15 mg. Поради значителния хипотензивен риск венозното приложение на метопролол при болни със систолично налягане под 100 mm Hg трябва да се прави внимателно. ⑦ При ОМИ пациентите трябва да бъдат третирани до 12-ия час от появата на болката. Лечението започва с 5 mg метопролол/2 ml до достигане на обща доза 15 mg или според сърдечната честота и артериалното налягане. Второ и трето инжектиране се отменят, ако се достигне артериално налягане под 100 mm Hg. ⑧ При въвеждане в обща анестезия с 2 до 4 mg i.v. метопролол обикновено се предотвратяват ритъмните нарушения. Същата доза може да се приложи обаче и при поява на такива нарушения. Може да се инжектира и трета доза от 2 mg до достигане на кумулативна доза 10 mg.

Взаимодействия: Пациенти, на които се прилагат едновременно с метопролол други бета-блокери (напр. под форма на колир) или MAO инхибитори, трябва да бъдат под наблюдение. В случай на комбинирана терапия с клонидин, ако се налага спиране на последния, метопрололът трябва да се спре няколко дни преди него. Бета-блокерите могат да засилят отрицателните ино-и дромотропни ефекти на хинидин и верапамил. На фона на бета-блокада инхалационните анестетици засилват кардиотоксичността си. Плазмените концентрации на метопролол се понижават от рифампицин и може да се повишат от циметидин*. Комедикацията с НСПВЛ може да намали антихипотензивния ефект на бета-блокерите. Може да се наложи промяна в ДД на СУП при пациенти, приемащи бета-блокери. Метопрололът намалява лидокаиновия клирънс. Обикновено при лечение на болни с АХ, съпроводена и от бронхиална астма, трябва да се назначава съпътстващо лечение с β_2 -агонист в орална или инхалаторна форма. Лечението с метопролола трябва да се спира постепенно в продължение на 8–10 дни. По време на намаляване на ДД пациенти с ИБС трябва да се наблюдават внимателно. Поради липса на опит метопролол не се препоръчва при болни с инфаркт на миокарда с пулс <60/min, AV блок от II степен, систолично артериално налягане <100 mm Hg и/или при остър колапс.

Нежелани реакции: От страна на ЦНС – отпадналост, замаяване, главоболие, по рядко – парестезия, мускулни крампи, депресия, понижено внимание, сънливост (по-рядко – безсъние), кошмари, конюнктивит, шум в ушите; ССС – брадикардия, смущения при движение, сърдечна декомпенсация, сърцебиене, сърдечна аритмия, болест на Рейно, отоци, много рядко – нарушение на сърдечната проводимост или гангрена при пациенти с остри периферни циркулаторни смущения; СЧТ – гадене и повръщане, епигастралгия, диария/запек; кожа – обриви, повишена чувствителност на светлина, изпотяване, косопад; дихателна система – диспнея при усилване, рядко бронхоспазм, ринит; метаболизъм – в изолирани случаи напълняване; кръв – рядко тромбоцитопения. При лечение с депо-форми на метопролола опасността от повлияване на въглехидратния метаболизъм или маскиране на хипогликемия е по-малка в сравнение с конвенционални таблетки. При предозирване първите признаци на предозирване се наблюдават 20–120 min след приемане на метопролола. Те се изразяват в остра хипотензия, синусова брадикардия, AV блок, синкоп, кардиогенен шок, спиране на сърцето, бронхоспазм, загуба на съзнание, кома, повръщане, цианоза. Едновременното приемане на метопролол с алкохол, клонидин или други АХЛ и барбитурати може да засили симптомите на остра интоксикация. Лечение на остро отравяне с метопролол изисква предизвикване на повръщане и стомашна промивка. При наличие на остра хипотензия и брадикардия на пациента се прилага венозно кардиоселективен β_1 -агонист (напр. добутамин или допамин) и атропин. Може да се постави също глюкагон. За овладяване на бронхоспазма може да се въведе венозно β_2 -адреномиметик. Необходимите дози на антидотите са много по-високи от препоръчаните терапевтични дози. **Противопоказания:** AV блок от II или III степен, синкоп, клинично значима синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, кардиогенен шок, остри циркулаторни смущения на периферните артерии, тежка форма на бронхиална астма, комедикация с амидарон, свръхчувствителност към метопролол.

NEBIVOLOL – INN (АТС код: C07AB12)

● **Bivolel®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ● **Bravylol®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Cardiostad®** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Dublock®** (Алапис България ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Nebacop®** (Medico Uno Worldwide Ltd) – таблетки 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Nebicard®** (Софарма АД) – таблетки 5 mg (оп. по 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Nebicor®** ("Адифарм" ЕАД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Nebilet®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 100 бр.). ● **Nebivolol Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Nebivolol Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Nebivolol Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 100 бр.). ● **Nebizita®** (Ейсфарма ЕООД) – таблетки 5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Nevolen®** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Небиволол има бърза резорбция в СЧТ, която не се влияе съществено от храната. Част от приложената доза в черния дроб претърпява ароматно хидроксилиране до няколко фармакологично активни метаболита. Реакцията се осъществява под влияние на

ензима CYP2D6, който показва генетичен полиморфизъм. Съществуват бързи и бавни метаболитатори на препарата, срещани в съотношение 10:1. Засега няма клинични данни за съществени разлики в хемодинамичните ефекти на небиволол при двата вида метаболитатори, но може да се предполага необходимост от корекция на дозировката му при бавните метаболитатори. Небивололът има $t_{1/2}$ 10 h и уринна екскреция в непроменен вид 0,5%. Установени са повишени плазмени концентрации на препарата и неговите хидроксилирани метаболити у пациенти с АХ с умерено или тежко УБФ. ▲ Небиволол представлява *рацемична смес* от L- и D-енантиомери. Той се отличава с *много висока β -блокираща активност* (и наличие на *съдоразширяващ ефект, дължащ се на освобождаване на NO от ендотела на артериите и вените*). NO разширява съдовете. Небиволол намалява сърдечната честота, пред- и следнатоварването на сърцето. Понижава диастолното и систолното артериално налягане при всички възрасти. Антихипертензивният му ефект от 5 mg продължава 24 h и следва денонощния биологичен ритъм на артериалното налягане. Отношението краен ефект/максимален ефект е > 90%. Не повлиява глюкозната хомеостаза и е добре поносим при АХ у болни със ЗД. Не променя липидния профил. Потиска тромбоцитната агрегация. Притежава значително по-нисък в сравнение с други бета-блокери бронхоспастичен риск. Има съобщения за известна афродизиачна активност на препарата.

Показания: Есенциална АХ; стабилна лека до умерена ХСН, вкл. при ПНВ.

Приложение: (1) За лечение на АХ небиволол се приема в ДД 5 mg орално в 1 прием, обикновено сутрин. Терапевтичният ефект се проявява най-често след 7 до 14 дни. Като монотерапия препаратът е ефективен при 70% от случаите. При необходимост той може да се комбинира със салидиуретици, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти. Допълнителен антихипертензивен ефект е отчетен при комбиниране на небиволол 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5 до 25 mg дневно. При пациенти с БН, а също при ПНВ началната ДД обикновено е 2,5 mg. При необходимост тя може да се повиши до 5 mg. **(2)** Лечението на стабилна ХСН започва с 2,5 mg небиволол на ден и с постепенно увеличаване на ДД с 1,25–2,5 mg през интервали от 7 до 14 дни до постигане на индивидуална ПД. МДД небиволол за възрастни е 10 mg. Преди започване на терапията с небиволол, а също след всяко повишаване на ДД, трябва да се провежда внимателен медицински контрол на хемодинамичните показатели в продължение поне на 2 h, за да се гарантира стабилно клинично състояние (особено относно артериално налягане, сърдечна фреквенция, проводни нарушения, симптоми на влошена СН).

Взаимодействия: Хипотензивният ефект на небиволол се засилва при комедикация с други АХЛ, алпростадил, алдеслевкин, амифостин*, общи анестетици, фенотиазини, анксиолитици, хипнотици, МАО инхибитори, органични и неорганични нитрати, леводопа, баклофен, алкохол. Хипотензивният му ефект значително отслабва при едновременно приложение с НСПВЛ, ГКС, естрогени. Отрицателният му инотропен ефект може да се засили при комедикация с верапамил, нифедипин, дилтиазем, ААЛ от клас I–IV. Брадикардният ефект на небиволол се потенцира при комедикация с ААЛ (клас I–IV), СГ или мефлохин*. Развитие на AV блок може да се очаква при комедикация с амиодарон, дилтиазем, верапамил (наблюдавана е асистолия), СГ. Риск от развитие на камерна аритмия съществува при комедикация с трописетрон* или пилокарпин.

Нежелани реакции (с честота 1–10%): Главоболие, зрителни нарушения, световъртеж, замаяност, отпадналост, смущения в съня, парестезии, констипация/диария, гадене; по-рядко – отоци, диспнея, депресия. При пациенти със ЗД небивололът може да маскира тремора, характеризиращ развитието на евентуална хипогликемия. При пациенти с тиреотоксикоза той може да прикрие тахикардията. Небивололът следва да се прилага с повишено внимание при пациенти над 75 г. (поради липсата на достатъчно клиничен опит). Ако е наложително прекратяване на лечението с бета-блокери, това трябва да стане постепенно в продължение на 10–14 дни. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към небиволол, УЧФ (поради недостатъчно клинични данни), неконтролирана СН, синдром на болния синусов възел, смущения в проводимостта (SA блок, AV-блок от II или III степен), бронхоспазм, бронхиална астма, нелекуван феохромоцитом, сърдечна честота под 50/min преди започване на лечението, артериална хипотония, тежки нарушения в кръвооросването на крайниците, бременност, кърмене, деца.

C07AG Алфа- и бета-блокери

CARVEDILOL – INN (АТС код: C07AG02)

● **Avernal**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки по 6.25 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvecare**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 6.25 и 25 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Carvedil**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28, 50 и 100 бр.). ● **Carvedigamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Carvedilol Grindeks**^{*} (AS Grindeks) – филмирани таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 14 и 28 и 50 бр.). ● **Carvedilol Medica**[®] (Медика АД) – таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvedilol Ratiopharm**[®] (Alferd Tiefenbacher, Ratiopharm GmbH) – филмирани таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Carveheal**[®] (Алапис България ЕООД) – таблетки по 3.25, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ● **Carvilex**[®] („Активис“ ЕАД) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 10 и 30.). ● **Carvirend**[®] (Pliva Hrvatska d.o.o.) – таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coryol**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 3.125, 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Dilatrend**[®] (Рош България ЕООД) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 28 бр.). ● **Talliton**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 6.25, 12.5 и 25 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Карведилол има орална бионаличност 25%, СПП 95% и $t_{1/2}$ 2,2 h. Елиминира се предимно с жлъчката. ▲ Представлява неселективен блокери на бета- и алфа-рецепторите с антиоксидантен, вазодилатиращ и кардиопротективен ефект. Той намалява сърдечния дебит и периферната съдова резистентност, вкл. тази на бъбреците. Понижава плазмената ренинова активност и повишава нивата на ANP.

Показания: АХ, ХСН и хронична стабилна angina pectoris. Карведилол намалява общата смъртност с 25–67% при пациенти със застойна СН. Подобрява прогнозата при исхемична и неисхемична кардиомиопатия. Терапевтичната му ефективност е много по-голяма от тази на лабеталола.

Рискова категория за бременността: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Препоръчва се *лечението на конгестивната СН* с карведилол да започне с доза 3,125 mg p.o. два пъти дневно в продължение на 2 седмици. При необходимост (и добра поносимост) ЕД трябва да се повишава през интервали не по-кратки от 2 седмици съответно на 6.25 mg, 12.5 mg и 25 mg два пъти на ден. Максималната препоръчвана доза карведилол за всички пациенти с т.м. <85 kg с ХСН е 25 mg два пъти дневно, а при т.м. >85 kg – 50 mg два пъти на ден. (2) За лечение на АХ карведилол се прилага най-често един път на ден. Препоръчва се през първите два дни да се приема в доза по 12,5 mg на ден. При необходимост и добра поносимост дозировките трябва да се повишават през интервали не по-кратки от 2 седмици съответно на 25 и 50 mg. МДД карведилол в този случай е 50 mg. По-високите ДД карведилол могат да се разделят на две еднократни дози. (3) При *стенокардия* терапията започва с 12.5 mg карведилол два пъти дневно. При необходимост и добра поносимост тази доза трябва да се повишава през интервал не по-кратък от 2 седмици на 25 mg два пъти на ден. По време на повишаване на ДД при болни със систолно налягане под 100 mm Hg е възможно да настъпи влошаване на бъбречната и/или СС функция, което изисква тяхното мониториране. При пациенти с БН се използват по-ниски ДД карведилол само ако артериалното налягане е <100 mm Hg. При ПНВ обикновено се използват дозировките за възрастни.

Нежелани реакции: Световъртеж, главоболие, депресия; ортостатична хипотония; периферни съдови спазми и бронхоспазм (поради β_2 -блокада); отпадналост. **Противопоказания:** ОМИ, декомпенсирана СН клас IV по скалата на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA), изискваща кардиоинотропна терапия; брадикардия под 50/min, AV блок от II и III степен, синдром на болния синусов възел, тежка хипотензия (систолично налягане под 85 mm Hg), кардиогенен шок, бронхиална астма, ХОББ, метаболитна ацидоза, изразена ЧН; деца до 18 г. (поради липса на достатъчно клинични данни).

C07B Бета-блокери и тиазидни диуретици

☞ **Комбинирани АХЛ се приемат орално, обикновено по 1 таблетка сутрин.** Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбинирани АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарствата в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очакваният ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C07BB Селективни бета-блокери и тиазидни диуретици

BISOPROLOL & HYDROCHLORITHIAZIDE (АТС код: C07BB07)

● **Bibloc H[®]** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 20, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg** (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoplus AL 10 mg/12,5 mg** (Aliud Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC[®] 2.5 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 2,5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC[®] 5 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC[®] 10 mg/6,25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC[®] 5 mg/12,5 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Bisoprolol/Hydrochlorothiazide-DC[®] 10 mg/25 mg** (Dema Consult s.r.o.) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Lodoz[®] 2,5 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 2,5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Lodoz[®] 5 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Lodoz[®] 10 mg/6,25 mg** (Merck KGaA) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg бисопролол и 6,25 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.).

NEBIVOLOL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C07BB12)

● **Cardiostad Plus[®] 5 mg/12.5 mg** (ЕС ПИ ЕМ) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30 и 98 бр.). ● **Nebilet Plus[®] 5 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Nebilet Plus[®] 5 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 50 и 90 бр.). ● **Nebivolol/Hydrochlorothiazide[®] 5 mg/25 mg** (Teva Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30 и 50 бр.). ● **Nevotens Plus[®] 5 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg небиволол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

C07F Бета-блокери и други АХЛ

C07FB Селективни бета-блокери и други АХЛ

BISOPROLOL & AMLODIPINE (АТС код: C07FB07)

● **Alotendin® 5 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 5 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 10 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Alotendin® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Concor AM® 5 mg/5 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 10 mg/5 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 5 mg/10 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Concor AM® 10 mg/10 mg** (Мерк България ЕАД) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 96 бр.). ● **Sobycomby® 5 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 5 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 5 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 10 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Sobycomby® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 10 mg бизопролол и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.).

C07FX Бета-блокери и други АХЛ

CARVEDILOL & IVABRADINE – INN (АТС код: C07FX06)

● **Carivalan® 6,25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 6,25 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 6,25 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 6,25 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 12,5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 12,5 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 12,5 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 12,5 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 25 mg карведилол и 5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.). ● **Carivalan® 75 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 25 mg карведилол и 7,5 mg ивабрадин (оп. по 14, 28, 56, 98 и 112 бр.).

METOPROLOL & IVABRADINE – INN (АТС код: C07FX05)

● **Implicor® 25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 25 mg метопролол тартарат и 5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 50 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 50 mg метопролол тартарат и 5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 25 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 25 mg метопролол тартарат и 7,5 mg ивабрадин. ● **Implicor® 50 mg/7,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). Всяка таблетка съдържа 50 mg метопролол тартарат и 7,5 mg ивабрадин. ▲ Ивабрадин селективно инхибира сърдечния ритмоопределящ If ток на ниво синусов възел, а метопролол е кардиоселективен бета-1-блокатор.

Показания: Хронична стабилна стенокардия при възрастни с нормален синусов ритъм, които са били контролирани успешно с комбинацията от метопролол и ивабрадин, приемани в същата дозировка.

Приложение: Импликор се приема орално по време на хране в доза 1 таблетка два пъти на ден. Импликор може да се прилага на пациенти, които вече са контролирани с постоянни дози метопролол и ивабрадин, приемани като отделни препарати. Следва да се отчита фактът, че експозицията на метопролол се увеличава при приемането с храна. Не е необходима корекция на ДД при болни с КК до 15 ml/min и при леко УЧФ.

Нежелани реакции: AV блок от първа степен, камерни екстрасистали, сърцебиене, надкърмни екстрасистали, предсърдно мъждене, AV блок от втора или трета степен, СН, аритмии, неконтролирано АН, хипотония (вкл. ортостатична), студени крайници, claudicatio intermittans, диспнея, бронхоспазм, ринит, гадне, констипация, коремни болки, повръщане, ксеростомия, дисгеузия, ретроперитонеална фиброза, обрив, еритем, дистрофична кожа, уртикария, хиперхидроза, алопеция, псориазиформен обрив, артралгии, мускулна слабост (вкл. крампи), астеня, повишаване на т.м., хиперкреатинемия, елевация на серумните трансамини, сексуална дисфункция, фосфени (преходно повишаване на яркостта в ограничена зона от зрителното поле), много рядко – болест на Рейно. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към метопролол и ивабрадин. симптоматична брадикардия, кардиогенен шок, синдром на болния синусов възел, AV блок от 2^{ра} и 3^{та} степен, ОМИ, систолична хипотония (< 100 mm Hg), тежка сърдечна недостатъчност, комедикация с бета-рецепторни агонисти, зависимост от пейсмейкър, нестабилна стенокардия, феохромоцитом, тежко УЧФ, метаболитна ацидоза, комедикация със силни инхибитори на СYP3A4 (кларитромицин, йозамицин, телитромицин, кетоназол, итроконазол, ритонавир), комедикация с верапамил или дилтиазем, бременност, кърмене, шофиране.

C08 КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ

- **Дихидропириди:** Amlodipine, Felodipine, Isradipine*, Lacidipine, Lercanidipine, Nifedipine, Nisoldipine, Nitrendipine
- **Бензотиазепини:** Diltiazem
- **Фенилалкиламини:** Verapamil
- **Церебрални вазодилатори:** Cinnarizine, Flunarizine, Nimodipine

☞ Калциевите антагонисти *блокират инфлукса на калциеви йони през бавните L-тип ПЗКК* в гладкомускулните клетки на съдовите стени и миокарда. Намаляват свързващите места на калмодулина за Ca²⁺. Разширяват коронарните и периферните артерии и *намаляват следнатоварването* на сърцето. Главните им **фармакологични ефекти** са антистенокарден и антихипертензивен, но препаратите верапамил и дилтиазем имат и антиаритмичен ефект. Калциевите антагонисти потискат тромбоцитната агрегация и притежават известна антимигренозна активност.

☞ *Верапамил и в по-малка степен дилтиазем понижават барорефлекторната чувствителност и имат кардиодепресивен ефект*, манифестиращ се с брадикардия, забавяне на провеждането и отслабване на миокардния контрактилитет. Поради това те не трябва да се комбинират с бета-блокери.

☞ Калциевите антагонисти от групата на дихидропиридините (особено първоначално въведените в клиничната практика като нифедипин и никардипин) повишават барорецепторната чувствителност и могат да предизвикват нежелан тахикарден ефект. По-новите дихидропиридинови (амлодипин, лекарнидипин, фелодипин и др.) в терапевтични дози не повлияват значително барорефлекторната чувствителност и не повлияват съществено сърдечната честота.

☞ Основните проблеми при терапия с калциеви антагонисти са свързани с *артериалната вазодилатация*. Те се проявяват с *главоболие*, зачервяване на лицето, замаяност, резистентни на диуретична терапия *отоци на глезените* (повлияващи се от АСЕ инхибитори) и *хеморагичен гингивит*. При предозиране на верапамил и дилтиазем може да се наблюдават брадикардия и АВ блок. Почти всички калциеви антагонисти предизвикват *констипация*, но най-честа и силно проявена е тя при верапамил. У ПНВ със заседнал начин на живот констипацията е сериозен проблем и ако не бъде овладяна, тя може да стане причина за спиране на лечението, което трябва да се извършва *постепенно* поради риск от развитие на *синдрома на отнемане*.

C08C Селективни калциеви антагонисти, повлияващи предимно съдовете

C08CA Дихидропиридинови калциеви антагонисти

AMLODIPINE – INN (АТС код: C08CA01)

● **Accel**[®] (Medochemie Ltd.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Agen**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Alneta**[®] (UAB VVB) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Amlodicon**[®] (Фармаконс АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Amlodigamma**[®] (Wörwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 14, 20, 30, 50 и 100 бр.). ● **Amlodipin Alkaloid**[®] (Алкалоид АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Amlodipine Medica**[®] (Медика АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Amlodipine Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlopipin**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlogem**[®] (Generics UK Ltd.) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Amloteron**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Amlovask**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Dinal**[®] (Алапис България ЕООД) – капсули по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14 и 30 бр.). ● **Neodipin Bes-T** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Nordipin**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Normodipin**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Norvasc**[®] (Pfizer Europe EEIG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Tenox**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Vasodipin*** (Софарма АД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 55–91%, t_{1/2} 31–47 h (увеличаващ се с възрастта) и СПП 92–94%. ▲ Амлодипинът е дихидропиридинов калциев антагонист с антиангинозна и антихипертензивна активност. Ефектите му са продължителни и добре изразени. Те се дължат на *блокиране на ПЗКК*. Подобно на фелодипина той повишава сърдечната честота в значително по-слаба степен в сравнение с нифедипин или други дихидропиридинови.

Показания: Стабилна ангина (особено в комбинация с бета-блокери); АХ (самостоятелно или в комбинация с АСЕ инхибитори, диуретици, бета-блокери).

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната орална ДД амлодипин е 5 mg в 1 прием, а МДД – 10 mg. Не се налага промяна в ДД амлодипин при УБФ, както и при ПНВ.

Нежелани реакции: Главоболие, оток на глезените, тахикардия, феномен на отнемане (изискващ постепенно намаляване на ДД). **Противопоказания:** Свръхчувствителност или непоносимост към амлодипин, дихидропиридинови или някое от помощните вещества (напр. лактоза), тежка хипотензия, шок, СН след ОМИ (по време на първите 28 дни), високостепенна аортна стеноза, нестабилна стенокардия.

FELODIPINE – INN (АТС код: C08CA02)

● **Auronal**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Felicipin**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Felodipine Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **FeloHexal**[®] (Hexal AG) – таблетки с удължено освобождаване по 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Plendil**[®] (AstraZeneca AB) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5 и 5 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Presid**[®] (Teva Czech Industries s.r.o.) – таблетки с удължено освобождаване по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Фелодипин има 100% чревна резорбция, СПП >99%, чернодробен метаболизъм >99% и t_{1/2} 11–16 h. ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на *блокиране на ПЗКК*. Проявява се след 2–5 h и продължава 24 h. Фелодипинът е дихидропиридинов калциев антагонист, който подобно на амлодипина в по-слаба степен повлиява сърдечната честота.

Показания: АХ (като монотерапия или в комбинация с АСЕ инхибитори, диуретици, бета-блокери); конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (карабамазепин, фенитоин, барбитурати) намаляват плазмените нива на фелодипин, а ензимните инхибитори (циметидин*, кларитромицин, сок от грейпфрут) ги повишават.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 5 mg p.o. в 1 прием. При необходимост в продължение на 2 седмици ДД може да бъде повишена до 10 mg. При ПНВ се използват по-ниски ДД – 2,5 mg.

Нежелани реакции: Периферни отоци (в 22% от случаите), главоболие (в 18%), замаяност, безсъние/сомнолентност, обриви, отпадналост, костипация/диария, ринит, епистаксис, кашлица, инфекции на ГДП, хипотензия, аритмия, тахикардия, синкоп, АВ блок, стенокардни пристъпи, миокарден инфаркт, микционни смущения, замъглено зрение, анемия, повишаване плазмените нива на чернодробните ензими.

LACIDIPINE – INN (АТС код: C08CA09)

● **Lacipil®** (Glaxo Group Ltd) – филмирани таблетки 4 mg (оп. по по 7 и 28 бр.). ▲ Представява блокер на калциевите канали със силен и продължителен *антихипертензивен ефект*.

Приложение: За лечение на АХ се предписва в доза по 4 mg сутрин по време или след хранене. След 3–4 седмици ДД може да се повиши до 6 mg. При ПНВ и болни с УЧФ, се назначава по 2 mg/24 h. При комедикация с бета-блокери и с диуретици антихипертензивният ефект на лацидипин се засилва.

Нежелани реакции: Главоболие, еритем, оток, обърканост, палпитации, гадене, полиурия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене.

LERCANIDIPINE – INN (АТС код: C08CA13)

● **Areta®** (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Caniler®** (Sandoz Pharmaceuticals d.o.o.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Kapidin®** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 100 бр.). ● **Lecalpin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 100 бр.). ● **Renovia®** (Berline-Chemie AG Menarini Group) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **TevaLer®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Плазменният полуживот на лерканидипин е около 9 h. Терапевтичният му ефект продължава 24 h. ▲ Принадлежи към калциевите антагонисти от *нифедипинов тип*.

Показания: Лека до умерена АХ.

Приложение: Започва се с ДД 10 mg в 1 прием поне 15 min преди хранене. МДД 20 mg. Бионаличността на лерканидипин се повишава 4 пъти, ако се приема до 2 h след консумация на богата на мазнини храна. По тази причина лекарството трябва да се приема поне 15 min преди хранене.

Нежелани реакции: Зачервяване, периферни отоци, палпитации, тахикардия, сънливост, главоболие, астения, СЧ дискомфорт, хипотензия, миалгия, полиурия, кожни обриви. **Противопоказания:** Аортна стеноза, нестабилна ангина, некомпенсирана СН, 30 дни след ОМИ, бременност, лактация.

NIFEDIPINE – INN (АТС код: C08CA05)

● **Adalat Eins®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 30 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Cordaflex®** (Egis Pharmaceuticals Ltd) – филмирани таблетки 10 mg (оп. 100 бр.); филмирани таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. 60 бр.). ● **Corinfar 10 retard®** (Arzneimittel Dresden GmbH) – ретард-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Corinfar 20 retard®** (Arzneimittel Dresden GmbH) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Korincare®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки 20 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Nifedipin Actavis®** ("Активис" ЕАД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ▲ Оралната бионаличност на обикновените таблетки нифедипин е 45–70%, а на ретардните – 65–85%. СПП е високо (92–98%), а $t_{1/2}$ варира от 2 до 5 h, като при чернодробна цироза се удължава до 7 h. ▲ Нифедипин е дихидропиридинов блокер на ПЗКК. Той понижава периферното съдово съпротивление (антихипертензивен ефект), а също разширява коронариите. Съдоразширяващият му ефект е 12 пъти по-силен от този на верапамил. Антихипертензивният ефект се проявява след около 60 min при p.o. приемане и 1–5 min – след сублингвално. Нифедипинът отстранява стенокардните пристъпи в около 60% от случаите при пациенти с вариантна (спастична) ангина, но значителното понижаване на артериалното налягане предизвиква барорецепторно активиране и тахикардия, увеличава кислородните нужди на миокарда и може да влоши протичането на съществуваща *angina pectoris*.

Показания: АХ без данни за придружаваща ИБС; ангина на Prinzmetal (спастична ангина), хипертонични кризи (sublingual).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: При орално приемане ефектът на обикновените таблетки нифедипин се проявява след 1 до 2 h и продължава около 8 h. Орално нифедипин се предписва в доза 10 до 20 mg/8 h. При необходимост ДД постепенно се повишава. МДД за възрастни е 90 mg. Таблетки с удължено освобождаване се приемат в доза 1 таблетка/12 h. При хипертонични кризи 1 таблетка нифедипин от 10 mg може да се съдвчат бавно и да се резорбира предимно сублингвално за 3–4 min, след което се поглъща.

Предупреждения: Значителното понижаване на артериалното налягане, предизвикано от нифедипина, в случаите, при които няма вариантна ангина, води до барорецепторно активиране и тахикардия, увеличава кислородните нужди на миокарда и може да влоши миокардната исхемия.

Нежелани реакции: Чувство на тежест в главата, затопляне на кожата, отпадналост ($\geq 12\%$), световъртеж (от 4 до 27% от случаите), главоболие (10–23%), промени в настроението, сомнолентност, рефлексна тахикардия, палпитации,

хипотензия (<5%), миокардна исхемия, оток на глезените (10–30%), диспнея (<8%), назална конгестия, кашлица (6%), задух, гадене (3–11%), *залек* (3%), абдоминален дискомфорт, флатуленция, понякога диария, обриви, мускулни крампи, артрит, *хипертрофичен гингивит*. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към нифедипин. За разлика от верапамилите калциеви антагонисти и дилтиазем нифедипинът не е противопоказан при AV блок.

NIMODIPINE – INN (АТС код: C08CA06)

● **Dilceren pro infusione**[®] (Zentiva k.s.) – разтвор 10 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ● **Nimotop S**[®] (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки 30 mg (оп. 100 бр.); инфузионен разтвор 10 mg/50 ml (оп. 5 бр.). ▼ Нимодипин има ниска (8–10%) орална бионаличност (поради екстензивен чернодробен метаболизъм), СПП 98% и $t_{1/2}$ 1–2 h. ▲ Нимодипинът разширява предимно съдовете на мозъка и подобрява неговото кръвооросяване.

Показания: Мозъчно-съдови спазми; ИМИ.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Обикновено терапията започва в първите 96 h след ИМИ, като нимодипин се приема орално в доза 60 mg/6 h в продължение на 21 дни. Под форма на i.v. инфузия той се въвежда в доза 10 mg със скорост 1 mg/h. Нимодипин потенцира действието на АХЛ.

Нежелани реакции: Главоболие, зачервяване на лицето, СЧ нарушения, преходно повишаване плазмените нива на аминокотрансферазите и алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Комедикация с калциеви антагонисти, мозъчен оток.

NITRENDIPINE – INN (АТС код: C08CA08)

● **Lusopress**[®] (Insituto Luso Farmaco D'Italia) – таблетки 20 mg (оп. 28 бр.). ● **Nitrendipin Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ● **Ravena**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▼ Поради силно изразеното първопасажно чернодробно метаболизиране има ниска орална бионаличност (20–30%). Неговият $t_{1/2}$ е 8–23 h, а СПП е 97–99%. ▲ Нитредипин е калциев антагонист от нифедипинов (дихидропиридинов) клас с добре изразен антихипертензивен ефект, дължащ се на блокиране на ПЗКК от L-тип.

Показания: АХ без данни за придружаваща ИБС; ангина на Prinzmetal, хипертонични кризи.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Приема се орално в доза 20 mg 2 пъти на ден.

Взаимодействия: Нитредипин повишава плазмените нива на дигоксин.

Нежелани реакции: Главоболие, зачервяване на лицето, оток на глезените, тахикардия, повръщане, кожни обриви.

C08D Селективни калциеви антагонисти с пряко действие върху сърцето

C08DA Фенилалкиламинови калциеви антагонисти и комбинации

VERAPAMIL – INN (АТС код: C08DA01)

● **Isocor**[®] (Софарма АД) – филм-таблетки 80 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 5 mg/2 ml (оп. 10 бр.). ● **Isoptin**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – филм-таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Isoptin SR**[®] (Abbott Arzneimittel GmbH) – таблетки по 120 и 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Verapamil Actavis**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки 120 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Verapamil Sopharma**[®] (Софарма АД) – обвити таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Verapamil Unipharm**[®] (Унифарм АД) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Verapamil Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – обвити таблетки по 40 mg (оп. 30 бр.) и 80 mg (оп. 50 бр.); обвити таблетки 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Verogalid ER**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 240 mg с удължено освобождаване (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▼ Има ниска орална бионаличност (22±8%) поради екстензивен чернодробен метаболизъм; СПП 90±2%, $t_{1/2}$ 4±1,5 h и ТПК 120±40 ng/ml. ▲ Верапамил блокира калциевия инфлукс в миокардните клетки през ПЗКК. Антиаритмичният му ефект е свързан със забавяне на провеждането на импулсите предимно на нивото на AV възел. Притежава още периферен и коронарен вазодилатативен ефект, свързани с блокиране на калциевия инфлукс през бавните L-тип ПЗКК в съдовите миоцити. Намалява кислородните нужди на миокарда. В по-високи дози действа антихипертензивно. Освен отрицателен *хроно- и дромотропен ефект, той притежава също отрицателен инотропен ефект*. Проявява още *дозозависим СЧ спазмолитичен ефект, поради което може да предизвика упорита, понякога трудно преодолима констипация*. Конвенционалните таблетки верапамил действат в продължение на около 8 h, а тези с удължено освобождаване – 14 до 24 h.

Показания: Предсърдни аритмии (надкамерна тахикардия, предсърдно мъждене и трептене с висока камерна честотата); стабилна или нестабилна стенокардия, особено придружени от предсърдна екстрасистолия и склонност към тахикардия; вазоспастична ангина; лека до умерена АХ; хипертрофична кардиомиопатия, неврогенна диария, мигрена.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Перорално конвенционалните таблетки верапамил се назначават в доза от 40 до 80 mg 3 пъти на ден. Ретардните таблетки верапамил се приемат по 120 mg 1–2 пъти на ден. При добра поносимост и при необходимост ДД може постепенно да се повиши. МДД верапамил орално за възрастни е 480 mg. При ангинозни пристъпи или при пароксизмална SV тахикардия верапамил се въвежда *венозно* по 0,145 mg/kg (равни на около 10 mg) за 10–60 s при контролиране на ЕКГ и артериалното налягане. Ефектът му при венозно приложение е краткотраен (10–20 min). Затова се препоръчва продължителна венозна инфузия на верапамил в доза 5 mcg/kg/min. Пациенти, подложени на верапамилова терапия подлежат на многомесечно наблюдение от фамилия лекар, защото препаратът *действа*

спазмолитично върху СЧТ и може да предизвика тежък и продължителен дозозависим запек. Това в единични случаи се превръща в непреодолимо препятствие за по-нататъшно продължаване на лечението. Особено рискови са пациенти над 70 г. и болни с хроничен колит, хемороиди или хернии. За преодоляване на констипацията се препоръчва намаляване на ДД верапамил, консумация на богати на растителни фибри храни (вкл. мюсли), плодове и зеленчуци, приемане на достатъчно течности (вкл. под форма на чай), леноно семе, сурови тиквени семки, интермитентна медикация (1–2 пъти седмично) с очистителни лекарства (особено фитопрепарати, съдържащи сенозиди). Изпиването на 300–500 ml бира на ден и ежедневната умерена двигателна активност улесняват дефекацията и също се препоръчват. Ако въпреки взетите мерки констипацията продължи, лечението с верапамил се прекратява постепенно за няколко дни и той се заменя с друго лекарство. Резистентните на диуретична терапия *отоци на глезените*, предизвикани от верапамил и други калциеви антагонисти, се повлияват добре при комбинирането с АСЕ инхибитор.

Нежелани реакции: Запек (в 7,3% от случаите), гадене (2,7%), световъртеж, замаяност (2–3,5%), главоболие (1–2%), резистентен на диуретици оток на глезените (2,1%), повишена раздразнителност, кожни обриви и сърбеж (1,2%), *хипертрофичен гингивит* ; хеморагичен гингивит (свързан с повишаване на колагеназната активност), *рядко – хипереликемия* (дължаща се на увеличаване на инсулиновата резистентност), отпадналост, хиперпролактинемия, галакторея, брадикардия, AV блок; при бързо i.v. приложение – хипотензия, брадикардия, СН, асистолия. **Противопоказания:** Тежка конгестивна СН; тежка хипотензия; кардиогенен шок; II или III степен на AV блок (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен камерен пейсмейкър); синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен камерен пейсмейкър); камерна тахикардия; комедикация с бета-блокери; свръхчувствителност към верапамил; едновременно приложение с лекарства (напр. йонообменни смоли, спазмолитици) и/или храни, предизвикващи констипация, сок от грейпфрут.

VERAPAMIL & TRANOLOPRIL (АТС код: C08DA51)

● **Tarka® 180 mg/2 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 180 mg верапамил и 2 mg трандолаприл (оп. 28 бр.). ● **Tarka® 240 mg/2 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 240 mg верапамил и 2 mg трандолаприл (оп. 28 бр.). ● **Tarka® 240 mg/4 mg** (Abbott GmbH & Co. KG) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 240 mg верапамил и 4 mg трандолаприл (оп. 28 бр.).

C08DB Бензотиазепинови калциеви антагонисти

DILTIAZEM – INN (АТС код: C08DB01)

● **Aldizem®** (Алкалоид ЕООД) – таблетки с удължено освобождаване по 60 и 90 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Diltiazem Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 60 и 90 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Dilzem 25 mg parenteral®** (Pfizer HC Corporation) – прах 25 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон, плюс 5 ml разтворител (вода за инжекции) в ампула (оп. 5 бр.). ● **Diltiazem 90 retard®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 90 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Diltiazem Sopharma®** (Софарма АД) – таблетки 60 mg (оп. по 10 и 50 бр.). ● **Diltiazem Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки удължено освобождаване (оп. по 50 бр.). ▼ Дилтиазем има орална биоаличност 44±10%, СПП 78±3% и t_{1/2} 3,7±1,2 h. ▲ Той блокира калциевия инфлукс през бавните L-тип ПЗКК в съдовите миоцити и миокарда, като намалява свързващите места на калмодулина за Ca²⁺. Разширява коронарните и периферните артерии и намалява следнатоварването на сърцето. Забавя провеждането на нервните импулси през AV възел. Проявява антистенокардна, антихипертензивна и антиаритмична (при i.v. приложение) активност.

Показания: Орално – при АХ, хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина; бавно i.v или i.v. инфузионно – при пароксизмална SV тахикардия, предсърдно мъждене и трептене.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни се предписва орално по 30 mg през 6–8 h. При липса на терапевтичен ефект и при добра поносимост ДД може да се удвои. *Ретард-таблетките или дело-касулите* се приемат несдъжкани в доза 90–180 mg два пъти на ден. Съдържимото на ампулите *Dilzem parenteral* се разтваря с приложени разтворител. Годни за употреба са само бистри разтвори. Дилтиазем се инжектира венозно в доза 0,3 mg/kg в продължение на 2–3 min. Под форма на венозна инфузия той се въвежда със скорост от 0,2 до 1 mcg/min в ДД до 300 mg. Дилтиазем е *съвместим in vitro* с изотоничен разтвор на натриев хлорид, разтвори на Рингер и Хартман, 5% глюкоза и левулоза.

Нежелани реакции: Отпадналост, световъртеж, главоболие, сърбеж със или без кожни обриви, оток на глезените, слабо повишаване на плазмените нива на аминотрансферазите и лактатдеhidрогеназата. При *предозиране* – брадикардия, хипотензия, AV блок. **Противопоказания:** Кардиогенен шок, СН, AV блок II и III степен (с изключение на пациенти с имплантиран сърдечен стимулатор), пресен миокарден инфаркт, брадикардия под 55/min, синдром на болния синусов възел, сок от грейпфрут.

C08GA Калциеви антагонисти и диуретици

INDAPIMIDE & AMLODIPINE – INN (АТС код: C08GA02)

● **Flutensif® 1.5 mg/5 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 5 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Flutensif® 1.5 mg/10 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Natrixam® 1.5 mg/5 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 5 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.).

● **Natrxam® 1.5 mg/10 mg** (Les Lab. Servier) – таблетки, съдържащи 1.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин в полиетиленови бутилки (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.).

C09 ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА

C09A АСЕ инхибитори

☞ Антихипертензивният ефект на повечето АСЕ инхибитори е свързана с потискане синтеза на АТ II от техните активни метаболити (прилати) и намаляване разграждането на вазодилатиращи кинини. АСЕ инхибиторите повлияват както ендогенната (ренална), така и тъканната (съдова или паракринна) РААС. Освен това действат и на каликреин-кининовата система, защото ангиотензин-1-конвертиращият ензим (АСЕ), който те блокират, е идентичен с кининаза II, разграждаща кинините. Чрез повлияване на тъканната РААС те проявяват още органотерапевтичен и органопротективен ефект върху кръвоносните съдове, миокарда и бъбреците. Повлияват благоприятно миокардната хипертрофия и бъбречната функция. Показани са при АХ и *застойна СН*. При *застойна СН* тези лекарства се прилагат в значително по-ниски дози в сравнение с дозите, използвани при АХ.

☞ При ПНВ поради включване на алтернативни (най-често при участие на ензима химаза) пътища за синтез на АТ, терапевтичната ефективност на АСЕ инхибиторите може значително да отслабне.

☞ Поради *ембриотоксичност* в случай, че бъде установена бременност, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряна незабавно. С повишено внимание те трябва да се прилагат при пациенти с УБФ и автоимунни заболявания. Не се препоръчва прилагането им при болни с аортна стеноза. Повишена предпазливост при лечение с АСЕ инхибитори се препоръчва при: болни със солев и/или воден дефицит, при хирургически интервенции или по време на анестезия, при тежка СН, при болни с чернодробна и БН, фебрилни състояния, ПНВ.

C09AA АСЕ инхибитори, монопрепарати

BENAZEPRIL – INN (АТС код: C09AA07)

● **Cibacen®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 28 бр.). ▼ Представява АСЕ инхибитор с Vd 8,7 литра, $t_{1/2\beta}$ на активния метаболит – *benazeprilate* – 22 h, а t_{max} варира от 2 до 6 h.

Показания: АХ, ХСН.

Приложение: ДД за възрастни варира от 20 до 40 mg; тя се назначава в 1–2 приема. Терапевтичният ефект се развива обикновено след 2-седмична терапия. При УБФ (КК 30 ml/min) лечението започва с 5 mg/24 p.o. МДД *benazepril* е 40 mg.

Рискова категория за бременност: С (I триместър) и D (II и III триместър).

Взаимодействия: При започване на терапия с беназеприл или други АСЕ инхибитори е възможно силно понижаване на артериалното налягане, ако пациентът е с хиповолемия или приема диуретици. Ако диуретичната терапия се преустанови 48 до 72 h преди приемане на АСЕ инхибитора, този нежелан ефект се минимизира. Не се препоръчва комедикация с калий-съхраняващи диуретици (амилорид, триамтерен, спиронолактон), калий-съдържащи добавки или заместители на готварска сол, съдържащи калий. Ако е необходима комбинирана терапия, се препоръчва често мониториране на серумния калий. АСЕ инхибиторите потенцират литиевата токсичност. Ако беназеприлет се прилага едновременно с диуретик рискът от засилване на литиевата токсичност нараства.

НЛР с честотата от 1 до 10%: Цефалгия, замаяност, отпадналост, гадене, преходна суха кашлица; *с честотата под 1%* – хипотензия, тахикардия, възбуда, безсъние, кожни обриви, фотосензитивност, ангиоедем, хиперкалиемия, запек, повръщане, гастрит, мелена, импотенция, *retentio urinae*, парестезии, артралгия, миалгия, бронхит, диспнея, синусит, диареза; ембриотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към *benazepril* или други АСЕ инхибитори, бременност.

CAPTOPRIL – INN (АТС код: C09AA01)

● **Captopril Sopharma** (Софарма АД) – таблетки 25 mg (оп. по 10 и 40 бр.). ▼ Има t_{max} 30–90 min след орално приложение и $t_{1/2}$ 2 h. ▲ Каптоприл има антихипертензивно действие, свързано с потискане синтеза на АТ II и намаляване разграждането на вазодилатиращи кинини. Антихипертензивният му ефект продължава около 8 h.

Показания: АХ, конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3 (ако се прилага след 30-ия ден).

Приложение: Лечението започва с ниска доза каптоприл (12,5 до 25 mg 3 пъти на ден). При недостатъчно понижение на артериалното налягане след 2 седмици ДД може да се повиши на 50 mg 2–3 пъти на ден. Ако след 1–2 седмици не се постигне контрол на артериалното налягане, се включва хидрохлоротиазид (12,5 до 25 mg сутрин). МЕД каптоприл орално при възрастни е 150 mg, а МДД е 450 mg. При данни за БН се използват по-ниски дози.

Взаимодействия: Хипотензивният ефект на каптоприл се засилва при едновременно приложение с вазодилатори, диуретици и бета-блокери. НСПВЛ намаляват антихипертензивния му ефект. Като ензимен инхибитор каптоприл потиска разграждането на алкохола, засилва токсичността на лития и може да засили хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства. При комедикация с калий-съхраняващи диуретици се повишава рискът от хиперкалиемия. Съществува повишен риск от развитие на левкопения при комедикация с имunosупресори. При приемане на каптоприл едновременно с невролептици по-често се наблюдава ортостатична хипотония.

Нежелани реакции: Суха кашлица, обриви, сърбеж, артралгия, миалгия, еозинофилия, диспепсия, обърканост, сънливост или безсъние, световъртеж, цефалгия, ортостатична хипотония, тахикардия, ретростернални болки (при предозирване), суха кашлица; ангиоедем; хиперкалиемия и хиперкреатининемия предимно у болни с БН; ембриотоксичност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към АСЕ инхибитори; бременност.

CILAZAPRIL – INN (АТС код: C09AA08)

● **Inhibace**[®] (Рош България ЕООД) – таблетки по 1, 2.5 и 5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Pipredo**[®] (Алапис България ЕООД) – таблетки от 0.5, 1, 2.5 и 5 mg (оп. по 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 60%. В черния дроб се превръща във фармакологично активен метаболит – цилазаприлат с $t_{1/2}$ 9 h. МПК се измерва след 2 h. ▲ Цилазаприл инхибира АСЕ. Антихипертензивният му ефект се проявява през 1-ия час след приемане, достига максимум след 3–7 h и продължава около 24 h.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Цилазаприл се приема орално един път на ден, но артериалното налягане се контролира по-добре при двукратно приемане. Лечението на есенциалната хипертония започва с ниски ДД – 2.5–5 mg. При реноваскуларна хипертония се използват още по-ниски ДД (0.25–0.5 mg). При БН препаратът се прилага в зависимост от стойностите на КК. При чернодробна цироза се използват също ниски дози.

Взаимодействия: Подобно на други АСЕ инхибитори цилазаприл потиска разграждането на алкохола, а също засилва литиевата токсичност. Неговият антихипертензивен ефект се потенцира при комедикация с бета-блокери, калциеви антагонисти или салидиуретици. При едновременно прилагане с калий-запазващи диуретици съществува риск от развитие на хиперкалиемия (предимно при болни с БН). НСПВЛ могат да намалят антихипертензивната му активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, умора, повдигане, диспепсия, суха кашлица, кожни обриви; рядко – ангиоедем, вкл. на лицето, устните, езика, глътката и/или ларинкса; повишаване на серумните нива на креатинина и уреята предимно у болни с БН. МЕД цилазаприл, приемана от здрави доброволци, е 160 mg и не е наблюдаван ортостатичен колапс. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към цилазаприл или към други АСЕ инхибитори, асцит, бременност, лактация.

ENALAPRIL – INN (АТС код: C09AA02)

● **Berlipril**[®] (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 20, 30 и 50 бр.). ● **Enalapril Actavis**[®] (Актавис ЕАД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 28 бр.). ● **Enalapril-Tchaikapharma**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Enap**[®] (KRKA, d.d) – инжекционен разтвор 1,25 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.); таблетки 2.5 mg (оп. 20 и 60 бр.); таблетки 5 mg (оп. по 20, 30 и 60 бр.); таблетки 10 mg (оп. по 20, 30, 60 и 90 бр.) и таблетки 20 mg (оп. по 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Enpril** (Инбиотех ООД) (не е в наличност) – таблетки 5 mg (оп. по 20 и 60 бр.). ● **Enpril**[®] (Инбиотех ООД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 50 и 60 бр.). ● **Laprilen 5**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Laprilen 10**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Renapril**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Renitec**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Vasopren**[®] (Софарма АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. 7, 14 и 28 бр.). ▼ Еналаприл има орална бионаличност 60%, СПП 50–60% и уринна екскреция 60–80%. В черния дроб той се хидролизира до еналаприлат (активен метаболит с $t_{1/2}$ 35–38 h). ▲ Еналаприл блокира от 10 до 100 пъти по-силно АСЕ в сравнение с каптоприл. Антихипертензивният му ефект се проявява 1 h след р.о. приложение и продължава 12–24 h.

Показания: АХ; конгестивна СН.

Рискова категория за бременност: C (I триместър); D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При АХ най-често се започва с 10 mg/24 h сутрин. При необходимост ДД постепенно се увеличава до 20 mg, предписани най-често в два приема (сутрин и вечер). Промени в дозировките се извършват постепенно с 5 mg/24 h през интервали от 2–3 седмици. МДД еналаприл за възрастни е 40 mg, а ПД обикновено е 10 mg. При *застойна СН* еналаприлт се комбинира с диуретици и СГ. Началната орална ДД еналаприл е 2.5 mg, приета сутрин. ПД в този случай варира от 5 до 10 mg, а МДД е 20 mg. При болни с *намалена бъбречна функция* се използват два пъти по-ниски дози – началната орална ДД е 2.5 mg, ПД е 5 mg, а оралната МДД е 10 mg. При КК >30 ml/min еналаприл се инжектира *бавно i.v* в доза 1,25 mg/6 h. При добра поносимост в зависимост от клиничния отговор дозата може постепенно да се повиши. При КК <30 ml/min еналаприл се инжектира в доза 0,625 mg/6 h.

Взаимодействия: Еналаприл и другите АСЕ инхибитори могат да засилят хипогликемичния ефект на инсулина и оралните АДЛ. При комедикация с калиеви соли или с калий-запазващи диуретици рискът от развитие на хиперкалиемия особено при болни с БН е значително повишен. Съществува повишен риск от развитие на левкопения при едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с имunosупресивни препарати. По-често се наблюдава ортостатична хипотония при приемане на АСЕ инхибитори заедно с невролептици. НСПВЛ могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите главно поради инхибиране синтеза на съдоразширяващи простагландини. Ако еналаприл се прилага на болни с предшестваща диуретична терапия, може да се наблюдава много силно понижаване на артериалното налягане. АСЕ инхибиторите могат да повишат плазмените нива на лития и дигоксина. Антиацидите намаляват серумната концентрация и бъбречната екскреция на АСЕ инхибиторите. За да се избегне това нежелано взаимодействие, между приемите им е необходим интервал от около 2 h.

Нежелани реакции: В 1 до 10% от случаите се наблюдават гръдни болки, синкоп, хипотензия, главоболие, замаяност, отпадналост, кожни обриви, промени във вкуса, абдоминални болки, повръщане, диария или запек, анорексия, бронхит, суха кашлица, диспнея; под 1% – стенокарден пристъп, белодробен оток, палпитация, миокарден инфаркт, ортостатичен колапс, безсъние, атаксия, объркване, депресия, световъртеж, алопеция; тератогенни увреждания

(черепно-мозъчни малформации и др.), хиперкалиемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към еналаприл или други АСЕ инхибитори, бременност.

FOSINOPRIL – INN (АТС код: C09AA09)

● **Fosicard**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Fosinopril Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Monopril**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. 28 бр.). ▼ Фозиноприл има ниска (30–40%) резорбция след орална апликация. Той се хидролиза в черния дроб до фармакологично активен метаболит – *фозиноприлат*. Степента на хидролиза при болни с чернодробни заболявания се променя. Има висока степен на СПП (> 95%). Времето за достигане на МПК е 3 h, а $t_{1/2}$ – 11.5 h. *Предимство на фозиноприл е елиминирането му в еднаква степен с жлъчката и урината.* При УБФ се засилва жлъчната му екскреция. ▲ Фозиноприл действа антихипертензивно, което се дължи на блокиране на АСЕ.

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: Лечението започва с 10 mg на ден в 1 или 2 орални приема. При необходимост ДД се повишава до максималната – 40 mg. Фозиноприл засилва ефектите на СУП.

Взаимодействия: Фозиноприл засилва ефектите на СУП. Антихипертензивният ефект на препарата намалява при едновременно приложение с НСПВЛ.

Нежелани реакции: Суха кашлица, бронхоспазм, анафилактични реакции, ангиоедем, главоболие, ортостатизъм, световъртеж, обриви, стомашен дискомфорт, ембриотоксичност. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, повишена чувствителност към фозиноприл, деца, комедикация с калий-съхраняващи диуретици или литиеви соли, бременност.

LISINOPRIL (АТС код: C09AA03)

● **Diroton**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Linipril**[®] („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lisigamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Lisinopril-Tchaikapharma**[®] (ЧайкафармаАД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lisinopril Unipharm**[®] (Унифарм АД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lizopril**[®] (Адифарм ЕАД) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.). ● **Skopryl**[®] (Алкалоид ЕООД) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Vitopril**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ▼ Лизиноприл е АСЕ инхибитор с $t_{1/2}$ 12 h и СПП 3–10%. Храната няма съществено влияние върху чревната му резорбция, поради което той може да се приема преди, по време или след хранене. ▲ Лизиноприл има антихипертензивен ефект, дължащ се на инхибиране на АСЕ.

Показания: АХ, застойна СН, ОМИ (но със стабилна хемодинамика).

Рискова категория за бременност: С; D през II и III триместър.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се един път на ден. Препоръчва се лечението да започне с ниски ДД (2.5–10 mg) както при болни с *есенциална хипертония*, така и при болни със *застойна СН*. При необходимост ДД се повишава постепенно. При застойна СН ДД може да достигне 20 mg. При хипертонична болест МДД лизиноприл е 40 mg. При ОМИ със стабилна хемодинамика в първите 24 h първоначалната ДД е 5 mg, последвана от 5 mg след 24 h. ДД може да бъде повишена на 10 mg на 48-ия час. Лечението с лизиноприл в доза 10 mg дневно продължава 6 седмици. При поява на пролонгирана хипотензия (систолно налягане под 90 mmHg за повече от 1 h) лизиноприлът трябва да се спре. При данни за БН ДД се съобразява с КК.

Взаимодействия: Тиазидните диуретици потенцират антихипертензивния ефект на препарата.

Нежелани реакции: В 1–10% от случаите – хипотензия, замаяност, главоболие, лесна уморямост, кожни обриви, диария (понякога запек), повръщане, преходно повишаване на плазмените нива на креатинина; в 3–5% от болните – суха кашлица, диспнея; ангиоедем, подагрозен пристъп; панкреатит, абдоминални болки, анорексия, флатуленция, ксеростомия, неутропения, хепатит, миалгия, артралгия, тератогенност, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към лизиноприл, неговите съставки или към други АСЕ инхибитори; бременност.

MOEXIPRIL – INN (АТС код: C09AA13)

● **Moex**[®] (UCB Pharma GmbH) – филм-таблетки по 7.5 и 15 mg (оп. по 30 бр.).

Показания: Лека до средно тежка форма на АХ.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Началната ДД е 7.5 mg, а средната – от 15 до 30 mg.

Взаимодействия: Моех може да намали загубата на калий, предизвикана от много диуретици. Калий-съхраняващите диуретици или калий-съдържащите и солевите добавки могат да доведат до значителна хиперкалиемия. Комедикацията с литий може да намали неговата екскреция. Моех може да увеличи хипотензивния ефект на опиоидните аналгетици и някои анестетици, а също да засили хипогликемичната активност на антидиабетичните лекарства. Рискът от развитие на левкопения нараства при едновременно приложение с алопуринол, цитостатици, имunosупресори, ГКС или прокаинамид. Антиацидите намаляват бионаличността на АСЕ инхибиторите. Натриевият хлорид, НСПВЛ и адренормиметиците отслабват антихипертензивния ефект на Моех.

Нежелани реакции: В 1% до 10% – главоболие, замаяност, отпадналост, кожни обриви, сърбеж, алоpecia, зачервяване на лицето, хиперкалиемия, диария, полиурия, олигурия, обратимо повишаване на плазмените нива на креатинина; суха непродуктивна кашлица (в около 6%), фарингит, ринит, грипозни симптоми; под 1% – хипотензия, стенокарден пристъп, периферни отоци, миокарден инфаркт, аритмии, сънливост или възбуда, ангиоедем,

фотосензитивност, хиперхолестеролемия, миалгия, артралгия, протеинурия, хепатит, неутропения, ембриотоксичност.
Противопоказания: Повишена чувствителност към АСЕ инхибитори; бременност.

PERINDOPRIL – INN (АТС код: C09AA04)

● **Coverex*** (Eis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 4 mg (оп. 30 бр.). ● **Myden®** (Alkaloid-Int d.o.o.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Paxene®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Percarnil®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Perineva®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 10, 14, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prenessa®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 10, 14, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prenessa Q-Tab®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – диспергиращи се в устата таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 28, 30, 50, 56, 60 и 90 бр.). ● **Prestarium®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.); диспергиращи се в устата таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 5, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prindex®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Prinopril®** (Униформ АД) – таблетки по 2, 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Stopress®** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – таблетки по 4 и 8 mg (оп. по 30 бр.). ● **Zaprine®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ▼ Има орална бионаличност 65–80%. Около 20% от приетата доза периндоприл се превръща в черния дроб във фармакологично активен метаболит – *периндоприлат*, с $t_{1/2}$ 25 h и СПП 60%. ▲ Периндоприлат притежава 40 пъти по-силна блокираща активност върху АСЕ в сравнение с каптоприл и намалява риска от развитие на ОМИ, СН и СС леталитет с 20%. Той *благоприятно повлиява ендотелната дисфункция* при хипертонични пациенти и *предотвратява ранното развитие на атеросклероза*. Този негов ефект е по-силен в сравнение с калциевите антагонисти, АТ₁-блокери и бета-блокери. *Периндоприл коригира СС ремоделиране и осъществява цялостна СС протекция*. Ползите от лечението с препаратa при пациенти с ИБС се дължат не само на понижаване на артериалното налягане, но също и на преки съдови и антиатеросклеротични ефекти на периндоприл. Антихипертензивният ефект на препаратa се проявява още в края на първия час, достига максимум след 4–8 h и продължава 24 h. *Съотношението краен ефект /максимален ефект е над 75%*. Периндоприлът предотвратява циркадианно свързаните СС усложнения и леталитета в ранните сутрешните часове у пациенти с АХ и застойна СН.

Показания: АХ, конгестивна СН, левокамерна дисфункция, прекаран миокарден инфаркт, недиабетична нефропатия, диабетична нефропатия с протеинурия при 3Д тип 2.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: *Препоръчителната начална доза периндоприл за възрастни с АХ е 4 или 5 mg орално веднъж дневно сутрин. След едномесечно лечение ДД може да се увеличи от 8 до 10 mg.* МДД според FDA за възрастни с НБФ е 16 mg, а ПД е от 4–5 до 8–10 mg/24 h. При комедикация с диуретици, за да се предотврати ортостатичния риск, лечението трябва да започва с ДД 2 до 2.5 mg. При *конгестивна СН* периндоприл се приема най-често в ДД 4 до 5 mg. При УБФ и КК >60 ml/min дозата е 5 mg/24 h; от 30 до 59 ml/min – 2.5 mg/24 h и от 15 до 29 ml/min – 2.5 mg/48 h; пациенти на хемодиализа (КК < 15 ml/min) – 2.5 mg в деня на диализата.

Взаимодействия: При комбиниране на периндоприла с калиеви соли или с калий-запазващи диуретици има риск от развитие на хиперкалиемия (предимно при пациенти с БН). При едновременно прилагане с невролептици и антидепресанти се наблюдава по-често ортостатична хипотония.

Нежелани реакции: Главоболие, диспептични нарушения, астения, световъртеж, кожни обриви, суха кашлица; рядко – ксеростомия, слабо изразена хиперкалиемия, повишаване на уреята и креатинина. тератогенност.
Противопоказания: Бременност, кърмене; деца.

RAMIPRIL – INN (АТС код: C09AA05)

● **Ampriil®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Cardifrend®** („Чайкафарма“ АД) – таблетки по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Mirapril®** (Софарма АД) – капсули по 1.25, 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Neorami®** (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Ramigamma®** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 и 100 бр.). ● **Ramimed®** (Medochemie Ltd) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 и 100 бр.). ● **RamiHexal®** (Hexal AG) – таблетки по 2.5 и 5 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Ramipril Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Tritace®** (Санофи-Авентис България ЕООД) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ● **Vivace®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 28 и 30 бр.). ▼ Рамиприл има 50–60% чревна резорбция. В черния дроб се превръща в активен метаболит – *рамиприлат* с $t_{1/2}$ >50 h. Екскретира се с урината (60%) и жлъчката (40%). ▲ Рамиприлатът блокира АСЕ.

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) При възрастни с АХ и НБФ лечението стартира с ДД 2.5 mg в 1 орален прием. При пациенти с повишена активност на РААС терапията може да започне с 1.25 mg. При необходимост ДД се повишава през интервали от 7 до 14 дни с 2.5 mg. МДД е 10 mg (но според FDA при пациенти с НБФ тя е 20 mg). (2) При *застойна СН*, свързана с ОМИ, рамиприл се приема по 2.5 mg/12 h, като при необходимост ДД може да се удвои. В този случай леталитетът се намалява с 26%. (3) При болни с диабетична микроалбуминурия началната ДД е 1.25 mg, а МДД е 5 mg. При необходимост рамиприл се комбинира с други АХЛ средства, вкл. диуретици.

Нежелани реакции: Суха кашлица (в около 12% от случаите); под 1% – хипотензия, тахикардия, аритмия, angina pectoris, палпитации, миокарден инфаркт; главоболие, замаяност, умора, безсъние, депресия, световъртеж, амнезия, конвулсии; кожни обриви, сърбеж, алопеция, фотосензитивност, ангиоедем, дерматит; хиперкалиемия (при бъбречна дисфункция), коремни болки, повръщане, диария/обстипация, анорексия, ксеростомия/хиперсаливация, дисфагия, загуба на т.м.; импотенция; неутропения, еозинофилия; мускулни крампи, миалгия, артралгия, тремор; шум в ушите,

ембриотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към рамиприл, анамнестични данни за развитие на ангиоедем към други АСЕ инхибитори, бременност, значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен бъбрек.

QUINAPRIL – INN (АТС код: C09AA06)

● **Accupro®** (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.).

Показания: АХ, застойна СН.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: По 20 mg p.o. в 1 прием. При необходимост ДД постепенно се повишава до 40 mg и в този случай тя се разделя на 2 приема през 12 h. При комбиниране на препарата с диуретици ДД се понижава до 5 mg.

Взаимодействия: Квинаприл засилва хиперкалиемичния ефект на калий-съхраняващите диуретици. Рифампицин и НСПВЛ намаляват антихипертензивната му активност.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, АХ, отпадналост, суха кашлица, сърбеж, кожен обрив, гадене, анорексия, умерено повишаване на уреята и креатинина, преходна хиперкалиемия, рядко – левкопения, тератогенност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към квинаприл, бременност, хиперкалиемия, комедикация с калий-запазващи диуретици и калиеви соли (поради риск от хиперкалиемия), деца.

TRANDOLAPRIL – INN (АТС код: C09AA10)

● **Gopten®** (Abbott Arzneimittel GmbH) – капсули 0,5 mg (оп. 20 бр.), 2 и 4 mg (оп. 28 бр.). ● **Tensotran®** ("Актавис" ЕАД – капсули 2 mg (оп. 3 бр.). ● **Tomalon®** (Galex, d.d.) – капсули по 2 и 4 mg (оп. 28, 30, 56 и 60 бр.). ▼ Трандолаприл се хидролизира в черния дроб до активен метаболит – *трандолаприлат*, с $t_{1/2}$ 24 h и СПП 80–94%. МПК се измерва на 6-ия час. Елиминира се с урината. ▲ Трандолаприл инхибира АСЕ, понижава периферната съдова резистентност и артериалното налягане. Намалява миокардната хипертрофия с 6–18% и СС смъртност с около 25%.

Показания: АХ; застойна СН.

Рискова категория за бременност: C (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: Лечението обикновено започва с ДД 1 mg в 1 прием. При необходимост ДД се повишава с 0,5 mg през интервали от 7 дни. Повечето възрастни пациенти се повлияват от ДД 2–4 mg. Клиничният опит от прилагане на препарата в ДД >8 mg е малък. При КК ≤ 30 ml/min началната ДД трандолаприл е 0,5 mg.

Взаимодействия: АСЕ инхибиторите засилват хиперкалиемичния ефект на калий-съхраняващите диуретици. Рифампицин и НСПВЛ намаляват тяхната антихипертензивна активност.

Нежелани реакции с честота 1–10%: Гръдна болка, хипотензия, синкоп, отпадналост, диспепсия, миалгия, суха кашлица; **с честотата ≤ 1%:** палпитации, зачервяване на лицето, безсъние, нарушения в съня, световъртеж, възбуда; сърбеж, обриви, ангиоедем; болки в корема, гадене, повръщане, диария или запек, панкреатит; уроинфекции, отслабване на либидото; парестезии, мускулни крампи; задух, инфекции на ГДП, тератогенни ефекти. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към АСЕ инхибитори, бременност, кърмене, деца.

ZOFENOPRIL – INN (АТС код: C09AA15)

● **Zofen®** (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – филм-таблетки по 7,5 и 30 mg (оп. по 7, 14, 28 и 60 бр.). ▼ Зофеноприл е предлекарство, което след тиюестерна хидролиза се превръща във фармакологично активен метаболит – *зофеноприлат*, с t_{max} 1,5 h, ССП 88%, $t_{1/2}$ 5,5 h, тотален клирънс 1300 ml/min, уринна екскреция след p.o. приложение 69% и с фекалиите 26%.

Показания: Лека до умерена АХ; ОМИ.

Рискова категория за бременността: C (I триместър) и D (II и III триместър).

Приложение: Таблетките зофеноприл може да се приемат преди, по време или след хранене. ДД се титрира в зависимост от клиничния отговор на пациента. ● **Есенциална хипертония.** Нуждата от титриране на дозата се определя от стойностите на артериалното налягане, измерено преди приемане на следващата доза. ДД може да се увеличава през интервали от 4 седмици. При *пациенти без обемнен или солени дефицит* терапията започва с ДД 15 mg в 1 прием. Обикновено оптимален контрол на артериалното налягане се постига с ДД 30 mg, разделена в 2 приема. МДД зофеноприл за възрастни е 60 mg. По преценка в терапията може да се включат салидиуретици и/или други АХЛ. При *пациенти, за които се подозира обемнен или солени дефицит*, след прием на първата доза може да се развие артериална хипотония; затова в тези случаи терапията с АСЕ инхибитори изисква корекция на солевия и/или обменен дефицит, прекратяване на евентуалната диуретична терапия за период от 48–72 h и едва след това приемане на началната ДД зофеноприл от 7,5 или 15 mg. При пациенти с леко УБФ (КК > 45 ml/min) се използва същата ДД зофеноприл както при пациенти с НБФ. На пациенти с КК < 45 ml/min се прилага два пъти по малка ДД. При пациенти на диализа лечението започва с 25% от ДД на пациенти с НБФ. При *ПНВ с НБФ* не е необходима промяна в дозировката. При болни с леко до умерено УБФ началната ДД е равна на половината от тази при пациенти с нормална чернодробна функция. ● **При ОМИ** лечението със зофеноприл трябва да започне до 24 h след първите симптоми и да продължи 6 седмици. Препоръчва се следната схема: I и II ден – по 7,5 mg/12 h; III и IV по 15 mg/12 h и V ден нататък – по 30 mg/12 h. Ако в началото на терапията или през първите 72 h след ОМИ систоличното артериално налягане е ≤ 120 mm Hg, ДД не трябва да се повишава. При систолично артериално налягане < 100 mm Hg лечението може да продължи с доза, която е понасяна от пациента преди. При тежка хипотензия (систолично артериално налягане < 90 mm Hg, установено в две последователни измервания през интервал най-малко от 60 min), приемането на препарата се спира. След 6-седмична терапия трябва да се направи нова преценка на клиничното състояние на пациента и при липса на данни за левокамерна

дисфункция или СН лечението със зофеноприл се прекратява, но ако все още има такива признаци терапията продължава по-дълго време. Освен зофеноприл пациентите трябва да получават и стандартната терапия на ОМИ (органични нитрати, сапирин, бета-блокери и др.). *При пациенти ≥ 75 г. с ОМИ зофеноприл трябва да се прилага с повишено внимание.*

Нежелани реакции: С честотата от 1 до 10% – отпадналоост, гадене/повръщане, кашлица, световъртеж, главоболие; от 0,1 до 1% – слабост, мускулни крампи, кожни обриви; под 0,1% – ангиоедем, тератогенна активност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към зофеноприл калций или други АСЕ инхибитори, анамнеза за свързан с АСЕ инхибитори ангионевротичен оток, наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток, тежко УЧФ и/или УБФ, билатерална стеноза на бъбречните артерии или унilaterална стеноза в случай на единствен бъбрек, бременност, кърмене, деца, комедикация с алискирен-съдържащи продукти при болни със ЗД и КК под 60 ml/min.

C09B АСЕ инхибитори, комбинации

☞ **Комбиниран АХЛ се приема орално, обикновено по 1 таблетка сутрин.** Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбиниран АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарствата в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очаквания ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C09BA АСЕ инхибитори и диуретици

BENAZEPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA07)

● **Benazepril HCS ESP Pharma® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки, съдържащи 20 mg беназеприл (АСЕ инхибитор) и 25 mg хидрохлоротиазид (*тиазиден диуретик*) (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Cibadrex® 10 mg/12,5 mg** (Novartis Pharma Services Inc.) – обвити таблетки, съдържащи по 10 mg беназеприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Cibadrex® 20 mg/25 mg** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки, съдържащи по 20 mg беназеприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Cordibenz Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – обвити таблетки, съдържащи по 20 mg беназеприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 20 и 30 бр.).

ENALAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA02)

● **Co-Enalapril – Tchaikapharma®** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи по 20 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30). ● **Enap H® 10 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 10 mg еналаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Enap HL® 10 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 10 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Enap HL® 20 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 20 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 20 и 30 бр.).

FOSINOPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA09)

● **Fosicard Plus® 20 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи по 10 mg фозиноприл (АСЕ инхибитор) и 12,5 mg *Hydrochlorothiazide* (салуретик) (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Monozide® 20 mg/12,5 mg** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – таблетки (оп. по 28 бр.), съдържащи 20 mg фозиноприл (АСЕ инхибитор) и 12,5 mg *Hydrochlorothiazide* (салуретик).

LISINAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA03)

● **Cordacare Plus® 10 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Cordacare Plus® 20 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ● **Co-Diroton® 10 mg/12,5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Co-Diroton® 20 mg/12,5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Co-Linipril® 10 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Co-Linipril® 20 mg/12,5 mg** („Актавис“ ЕАД) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Skopyril Plus® 20 mg/12,5 mg** (Alkaloid-INT d.o.o.) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 30 бр.). ● **Vitopril Plus® 10 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи lisinopril 10 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 20, 40 и 50 бр.). ● **Vitopril Plus® 20 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 20, 40 и 50 бр.).

PERINDOPRIL & INDAPAMIDE (АТС код: C09BA04)

● **Co-Prenessa® 2 mg/0,625 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 бр.). ● **Co-Prenessa® 4 mg/1,25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 бр.). ● **Daxpamil Duo® 4 mg/1,25 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 15, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Noliprel®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 2,5 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. 30 бр.). ● **Noliprel Bi-forte®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Noliprel forte®** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид в полипропиленов контейнер (оп. 30 бр.). ● **Noliterax® 8 mg/2,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 100 и 500 бр.). ● **Percarnil Plus® 2,5 mg/0,625**

mg (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 2,5 mg периндоприл и 0.625 mg индапамид (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Percarnil Plus® 5 mg/1,25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Pontea® 2 mg/0,625 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Prindex Plus® 2 mg/0,625 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки, съдържащи 2 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Prindex Plus® 4 mg/1,25 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Teraxans® 8 mg/2,5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид (оп. по 14, 20, 28, 30, 50, 100 и 500 бр.). ● **Tertensif Combi® 10 mg/2,5 mg** (Les Lab. Servier) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл аргинин и 2,5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Zaprinel Plus® 5 mg/1,25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 1.25 mg индапамид (оп. по 30, 60 и 90 бр.).

QUINAPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA06)

● **Accuzide® 20 mg/12,5 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Accuzide® 20/25 mg** (Pfizer Europe MA EEIG) – таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Aquinil® 10/12,5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Aqinil® 20/12,5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Corabace-Co® 10 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Corabace-Co® 20 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 10 mg/12,5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 20 mg/12,5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo® 20 mg/25 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Quizicor Plus® 10 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.). ● **Quizicor Plus® 20 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.). ● **Quizicor Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 30, 50 и 100 бр.).

RAMIPRIL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA05)

● **Ampril HD® 5 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. 28 бр.). ● **Ampril HL® 2,5 mg/12,5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. 28 бр.). ● **Cardifrend-Co® 2.5 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Cardifrend-Co® 5 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Cardifrend-Co® 5 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Hartil® HCT 2,5 mg/12,5 mg** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 50 бр.). ● **Hartil® HCT 5 mg/25 mg** (EGIS Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 50 бр.). ● **RamiHexal comp® 2,5 mg/12,5 mg** (Hexal AG) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 12,5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **RamiHexal comp® 5 mg/25 mg** (Hexal AG) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Ramimed HCT 2.5 mg/25 mg®** (Medochemie Ltd) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 2,5 и 25 mg (оп. по 10, 24, 20, 28,30, 42, 50 и 100 бр.). ● **Ramimed HCT 5 mg/25 mg®** (Medochemie Ltd) – таблетки, съдържащи рамиприл и хидрохлоротиазид съответно по 5 и 25 mg (оп. по 10, 24, 20, 28,30, 42, 50 и 100 бр.). ● **Tritace Plus® 2,5 mg/12,5 mg®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 2,5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ● **Tritace Plus® 5 mg/25 mg®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 5 mg и хидрохлоротиазид 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ● **Tritace Plus® 10 mg/12,5 mg®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 10 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.). ● **Tritace Plus® 10 mg/25 mg®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – съдържащи рамиприл 10 mg и хидрохлоротиазид 25 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 20, 50 и 90 бр.).

ZOFENOPILOL & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09BA15)

● **Zofenopril Plus® 30 mg/12.5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филм-таблетки, съдържащи зофеноприл – 30 mg и хидрохлоротиазид – 12.5 mg (оп. по 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.).

C09BB ACE инхибитори и калциеви антагонисти

AMLODIPINE & PERINDOPRIL (АТС код: C09BB04)

● **Amlessa® 4 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlessa® 4 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlessa® 8 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg

периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amlessa® 8 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Amolpril® 4 mg/5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpril® 4 mg/10 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpril® 8 mg/5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Amolpril® 8 mg/10 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Prestarium-Co® 5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 10 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 5 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestarium-Co® 10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg периндоприл (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 30 и 50 бр.). ● **Prestozek Combi® 4 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestozek Combi® 4 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestozek Combi® 8 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Prestozek Combi® 8 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Priamlo® 4 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Priamlo® 8 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Priamlo® 8 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 10, 15, 30 и 90 бр.). ● **Viacoram® 3.5 mg/2.5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат 3.5 mg амлодипин и 2.5 mg периндоприл. ● **Viacoram® 7 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). В 1 таблетка се съдържат 7 mg амлодипин и 5 mg периндоприл. ● **Vidonorm® 4 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 8 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 4 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Vidonorm® 8 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. 30 бр.). ● **Zaprinel A® 5 mg/5 mg** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 5 mg/10 mg** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 5 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 10 mg/5 mg** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Zaprinel A® 10 mg/10 mg** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 50, 60, 90 и 100 бр.).

AMLODIPINE & RAMIPRIL (АТС код: C09BB07)

● **Amlopon Duo® 5 mg/5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Egiramlon® 2.5 mg/2.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 2.5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 5 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 5 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 10 mg/5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Egiramlon® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Impactin Duo® 5 mg/5 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и рамиприл (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 10 mg/5 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 10 mg и рамиприл 5 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 10 mg/10 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 10 mg и рамиприл 10 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Impactin Duo® 5 mg/10 mg** (Медика АД) – капсули, съдържащи амлодипин 5 mg и рамиприл 10 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Polpram® 5 mg/5 mg** (Medana Pharma SA) – капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. 28 бр.). ● **Polpram® 10 mg/10 mg** (Medana Pharma SA) – капсули, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. 28 бр.). ● **Presucomb® 2.5 mg/5 mg** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 2.5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 5 mg/5 mg** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 5 mg/10 mg** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 10 mg/5 mg** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Presucomb® 10 mg/10 mg** (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 2.5 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 2.5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 5 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 10 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Ramipril/Amlodipin Zentiva® 10 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Tamayra® 5 mg/5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, капсули, съдържащи по 5 mg амлодипин и 5 mg рамиприл (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Tamayra® 10 mg/5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, капсули, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg рамиприл (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Vivace Duo® 5 mg/5 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 5 mg/10 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 5 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 10 mg/5 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 5 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.). ● **Vivace Duo® 10 mg/10 mg** (Actavice Group PTC ehf.) – капсули, съдържащи рамиприл 10 mg и амлодипин 10 mg (оп. по 28, 30, 32, 56 и 60 бр.).

ENALAPRIL & LERCANIDIPINE (АТС код: C09BB02)

● **Areta ACE® 10 mg/10 mg** (BC ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Areta ACE® 20 mg/10 mg** (BC ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Coripren® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland LRE) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Coripren® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland LRE) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Elernap® 10 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 15, 28, 30 и 50 бр.). ● **Elernap® 20 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 10, 14, 15, 28, 30 и 50 бр.). ● **Lecalpin Combo® 10 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ● **Lecalpin Combo® 20 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 14, 28, 30, 50, 56 и 90 бр.). ● **Lercapril® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ● **Lercapril® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ● **Lercapril® 20 mg/20 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 20 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ● **Renovia Ace® 10 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ● **Renovia Ace® 20 mg/10 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 10 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.). ● **Renovia Ace® 20 mg/20 mg** (Recordati Ireland Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg еналаприл и 20 mg лерканидипин (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 35, 50 и 56 бр.).

LISINAPRIL & AMLODIPINE (АТС код: C09BB03)

● **Dironorm® 20 mg/5 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и amlodipine 5 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Dironorm® 20 mg/10 mg** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи lisinopril 20 mg и amlodipine 10 mg (оп. по 30 и 90 бр.).

C09BX ACE инхибитори, други комбинации

BISOPROLOL & PERINDOPRIL (АТС код: C09BX02)

● **Prestilol® 5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 5 mg и периндоприл 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Prestilol® 5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 5 mg и периндоприл 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Prestilol® 10 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 10 mg и периндоприл 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Prestilol® 10 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки, съдържащи бисопролол 10 mg и периндоприл 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.).

PERINDOPRIL & INDAPAMIDE & AMLODIPINE (АТС код: C09BX01)

● **Arplexam® 2.5 mg/0.625 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 2.5 mg периндоприл, 0.625 mg индапамид и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Arplexam® 5 mg/1.25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg периндоприл, 1.25 mg индапамид и 0.625 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Arplexam® 10 mg/1.25 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 1.25 mg и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Arplexam® 10 mg/2.5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Arplexam® 10 mg/2.5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 100 бр.). ● **Co-Amlessa® 2 mg/5 mg/0.625 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 2 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 0.625 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Co-Amlessa® 4 mg/5 mg/1.25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 1.25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Co-Amlessa® 4 mg/10 mg/1.25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 4 mg периндоприл, 10 mg амлодипин и 1.25 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Co-Amlessa® 8 mg/5 mg/2.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл, 5 mg амлодипин и 2.5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Co-Amlessa® 8 mg/10 mg/2.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи по 8 mg периндоприл, 10 mg амлодипин и 2.5 mg индапамид (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 бр.). ● **Triplixam® 2.5 mg/0.625 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 2.5 mg периндоприл, 0.625 mg индапамид и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Triplixam® 5 mg/1.25 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 5 mg периндоприл, 1.25 mg индапамид и 0.625 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Triplixam® 10 mg/1.25 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 1.25 mg и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Triplixam® 10 mg/2.5 mg/5 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg и 5 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Triplixam® 10 mg/2.5 mg/10 mg** (Les Laboratoires Servier) – таблетки, съдържащи по 10 mg периндоприл, 2.5 mg индапамид и 10 mg амлодипин (оп. по 30, 60 и 90 бр.).

C09C Антагонисти на ангиотензин II-рецепторите, монопрепарати

☞ Angiotensin II изпълнява ключова роля в кардиоваскуларната хомеостаза. Той е агонист на специфични постсинаптични рецептори – AT₁ и AT₂, локализирани в сърцето, бъбреците, надбъбреците и мозъка. Стимулирането на AT₁-рецепторите предизвиква повишаване на съдовия тонус, вазоконстрикция, задръжка на натриеви йони, секреция на алдостерон, пролиферация на кардиомиоцити. Локализираните в адренергичните синапси пресинаптични AT₁-рецептори засилват норадреналиновата екзоцитоза. Стимулирането на AT₂-рецепторите предизвиква вазодилатация (чрез засилено освобождаване на NO), антипролиферативни ефекти, апоптоза. Освен съдови ефекти ангиотезин II модулира и действието на липидите върху артериите.

C09CA Ангиотензин II антагонисти (сартани)

☞ *Селективните блокери на ангиотензин II-рецепторите субклас AT₁* (сартани, AT₁-блокери, ангиотензин-рецепторни блокери) инхибират вазоконстрикторното действие на AT II върху съответните рецептори. Те повишават нивото на циркулиращия AT II, деблокират AT₂-рецепторите, предизвикват вазодилатация, понижават артериалното налягане и потискат пролиферативните съдови ефекти на ангиотензин II. Имат значително по-добра поносимост в сравнение с ACE инхибиторите и за разлика от тях много по-рядко предизвикват НЛР върху дихателната система.

☞ Ефикасността на AT₁-блокери при АХ е доказана при няколко големи клинични проучвания (LIFE, 2002; SCOPE, 2003; VALUE, 2004), обхванали около 30 000 пациента. Независимо от добрия контрол на артериалното налягане при тези изпитвания е установено сигнификантно увеличение на случаите на ОМИ при болните, лекувани с лосартан, кандесартан или валсартан. Вероятно това е свързано със свърхактивиране на AT₂-рецепторите, повишаване активността на матриксните металопротеинази и предизвикване на руптура на атероматозна плака. Други клинични изследвания обаче не потвърждават тези наблюдения. **Окончателното заключение на ЕМА обаче е, че AT₁-блокери не увеличават случаите на ОМИ.**

CANDESARTAN – INN (АТС код: C09CA06)

● **Acrux**[®] ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 50 бр.).
● **Atacand**[®] (AstraZeneca AB) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Candecard**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecon**[®] (Фармаконс АД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Candegamma**[®] (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки по 2, 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 28, 30 и 56 бр.). ● **Candertan**[®] (Gedeon Richter Plc.) – таблетки по 4 и 16 mg (оп. по 28 бр.). ● **Candesagen**[®] (Generics Ltd.) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 7, 14, 10, 28, 30 и 56 бр.). ● **Candersatan Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 56 и 70 бр.). ● **Candestar**[®] ("Екофарм Груп" АД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cantab**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки по 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Cardesart**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Hyposart**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Karbis**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 4, 8, 16 и 32 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Repido**[®] (Stada Arzneimittel AG) – таблетки по 8 и 16 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).
▼ Абсолютната орална бионаличност на кандесартан е 14%. МПК се постига след 3 до 4 h. Кандесартан има СПП > 99%, a Vd е 0,1 l/kg. Елиминира се предимно в непроменена форма с урината и жлъчката. Терминалният му полуживот е 9 h.
▲ Кандесартан е блокери на AT₁-рецепторите на ангиотезин II с мощна антихипертензивна активност.

Показания: АХ, СН с LVEF ≤ 40% като допълнение към лечението с ACE инхибитори или при непоносимост към тях.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: Началната доза е 8 mg кандесартан 1 път дневно. При необходимост ДД може да се увеличи на 16 mg. Ако артериалното налягане не се контролира достатъчно след 4 седмици ДД може да се повиши до 32 mg. Ако и с тази доза не се постигне контрол, следва да се обмисли алтернативна терапия.

Нежелани реакции: Замайване, вертиго, главоболие, респираторна инфекция, повишаване на серумните нива на креатинина, уреята или калия и понижаване нивата на натрий.

Противопоказания: Свърхчувствителност към кандесартан или някое от помощните вещества, тежко УЧФ и/или холестаза, бременност, кърмене.

EPROSARTAN – INN (АТС код: C09CA02)

● **Teveten**[®] (Abbott Healthcare products B.V.) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ▲ Представява орално активен блокери на AT II-рецепторите от субклас AT₁. Понижава артериалното налягане.

Показания: Хипертонична болест.

Приложение: Обикновено лечението започва с ДД 600 mg в 1 прием. МДД е 800 mg епросартан. Терапевтичният ефект се развива след 14–21 дни.

Взимодействия: При комедикация с хидрохлоротиазид и калциеви антагонисти със забавено освобождаване на лекарствената форма антихипертензивният ефект на епросартана се увеличава, поради адитивен синергизъм. **НЛР:** Вж. по-долу Losartan. **Противопоказания:** Болни с първичен хипералдостеронизъм, бременност, кърмене, деца, тежко УЧФ.

IRBESARTAN – INN (АТС код: C09CA04)

● **Irbec**[®] (Нео Балканика ЕООД) – таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesan**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 300 mg (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ● **Irbesartan Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesartan Liconsa**[®] (Lab. Liconsa S.A.) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbesartan Ranbaxy**[®] (Ranbaxy UK Ltd) – филмирани таблетки по 75 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Irbeso**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 150 и 300 mg (оп.

по 10 и 30 бр.). ● **Irprestan**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Saberve**[®] (Pharmathen S.A.) – филм-таблетки по 75, 150 и 300 mg (оп. по 28, 56 и 98 бр.). ▼ Ирбесартан има орална биодостъпност 60–80%, t_{max} 2 h, СПП 90% и $t_{1/2}$ 11–15 h. ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на блокиране на АТ₁-рецепторите. Ирбесартан намалява следнатоварването на сърцето, понижава системното артериално налягане и налягането в малкия кръг на кръвообращението. Максималният му ефект се развива 3–6 h след орално еднократно приложение. Антихипертензивният ефект се запазва в продължение на 24 h. Устойчив терапевтичен ефект се постига след 2–3-седмично системно лечение. Ирбесартан не повлиява АСЕ (кининаза II) и се отличава с добра поносимост.

Показания: АХ.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД ирбесартан обикновено е 75–150 mg, а МДД – 300 mg. Повишено внимание е необходимо при УБФ, състояние след силно повръщане или профузни диарии; комедикация с калий-запазващи диуретици и калиеви препарати.

Нежелани реакции: Световъртеж, главоболие, адинамия, повръщане, хиперкалиемия; при *предозиране* – артериална хипотония, тахикардия. **Противопоказания:** Бременност, деца, повишена чувствителност към сартани.

LOSARTAN – INN (АТС код: C09CA01)

● **Cozaar**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – прах 500 mg в саше за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 2.5 mg/ml, респ. 12.5 mg/5 ml. Опаковката съдържа: полиетиленова бутилка с 200 ml разтворител, саше с лекарството и 10-милилитрова разграфена спринцовка от полипропилен за перорално дозиране. Получената суспензия се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C до 28 дни. ● **Cozaar**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – филм-таблетки по 12.5 (оп. 21 бр.) и 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Hypertonic**[®] 50 ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Lorista**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 12.5, 25, 50 и 100 mg (оп. 28 бр.). ● **Losarlen**[®] ("Екофарм Груп" АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Losartan-Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 12.5, 50 и 100 mg (оп. по 30 бр.). ● **Losartan-Pfizer**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Losartan Potassium Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Losartan-Tchaikapharma**[®] ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. 30 бр.). ● **Lotar**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Lozap**[®] 12.5 (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 12.5 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Lozap**[®] 50 (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Lozap**[®] 100 (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Milosartan**[®] (Фармацевтични заводи Милве АД) – филм-таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 28 бр.). ● **Rasoltan**[®] („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Zatan**^{*} (Софарма АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има орална бионаличност 33% и $t_{1/2}$ 2 h. Превръща се в 10 до 40 пъти по-активен метаболит с $t_{1/2}$ от 6 до 9 h, което позволява еднократно приемане на ДД. ▲ Лосартан има антихипертензивно действие, свързано с блокиране на АТ₁-рецепторите.

Показания: Лечение на АХ; АХ с ЛКХ; за намаляване на риска от развитие на мозъчен инсулт при пациенти с АХ с ЛКХ; за ренопротекция при болни с ИНЗД и протеинурия; за лечение на диабетична нефропатия с креатининемия и протеинурия при пациенти със ЗД тип 2 и анамнеза за АХ.

Рискова категория за бременност: С (I триместър); D (II и III триместър).

Приложение: По 50 mg p.o./24 h в един прием. При болни с ЧН се използват по-ниски дози.

Взаимодействия: Фенобарбиталът намалява ефекта на лосартана. **Нежелани реакции:** Главоболие, СЧ дискомфорт, артериална хипотония, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към лосартан, бременност.

OLMESARTAN MEDOXOMIL – INN (АТС код: C09CA08)

● **Olmedix**[®] (Zaklady Farmaceutyczne Polpharma SA) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Olmesta**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 90 бр.). ● **Olmesartan Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Olimestra**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 90 бр.). ● **Olsart**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Tensar**[®] (Menarini International Operations S.A.) – филмирани таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Vivactra**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ▼ Олмесартан има сравнително ниска орална бионаличност (25.6%), t_{max} 2 h, СПП 99.7% и $t_{1/2\beta}$ 10 до 15 h. ▲ Той е мощен блокер на АТ₁-рецепторите. Неговият антихипертензивен ефект се проявява около 14 дни след започване на лечението, а максималният ефект се постига след 8 седмици.

Показания: Есенциална хипертония.

Приложение: ☉ *Възрастни.* Препоръчва се лечението да започне с ДД 10 mg олмесартан, със или без храна. При необходимост ДД може да се повиши на 20 mg. МДД е 40 mg. За постигане на по-добро съучастие пациентът трябва да приема таблетките в едно и също време на деня (напр. по време на закуска). Той трябва да измерва сутрин (непосредствено преди приемане на препарата) и вечер (малко преди лягане) артериалното си налягане. ☹ При ПНВ МДД е 20 mg (поради ограничен клиничен опит).

Взаимодействия: Комедикацията с калий-запазващи диуретици, калиеви добавки или хепарин може да доведе до повишаване на серумния калий. При едновременно приложение с диуретици или други АХЛ се засилва действието на олмесартан. НСПВЛ и АТ₁-блокери имат синергичен ефект по отношение намаляването на ГФ и едновременното им приложение не се препоръчва. Освен това НСПВЛ отслабват антихипертензивното действие на олмесартан и други АХЛ.

Антиацидите умерено намаляват оралната бионаличност на препарата. АТ₁-блокериите засилват действието и токсичността на лития. Олмесартан няма клинично значим ефект върху изоензимите на СYP450.

Нежелани реакции: Тромбоцитопения; замаяност, световъртеж, главоболие; кашлица; коремна болка, гадене, повръщане; angina pectoris, хипотензия; сърбеж, екзантем, обрив, алергичен дерматит, лицев оток, уртикария, анафилактичен шок; повишени серумни нива на креатинина и уреята и аминотрансферазите; хематурия, остра БН; астеня, умора, летаргия, обща слабост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, бременност, лактация.

TELMISARTAN – INN (АТС код: C09CA07)

● **Actelsar**[®] (Actavis Group PTC ehp.) – таблетки 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Micardis**[®] (Boehringer Ingelheim) (*не е в наличност*) – филм-таблетки 80 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Tanydon**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Temark**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmisartan Egis**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmisartan Renantos**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telsart**[®] („Чайкафарма“ АД) – таблетки 80 mg (оп. по 28 и 308 бр.). ● **Telmisartan Zentiva*** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitan**[®] (Софарма АД) – таблетки по 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmotens**[®] (Alvogen IPCo S.àr.l.) – филм-таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tezeo**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ▲ Антихипертензивният ефект на препарата се дължи на блокиране на АТ₁-рецепторите.

Показания: АХ.

Приложение: Предписва се орално. Лечението започва с 20–40 mg в 1 прием. МДД е 80 mg. Терапевтичният ефект на телмисартан се развива след 4–8 седмици. Повишено внимание е необходимо при пациенти с реноваскуларна хипертония, натриев дефицит, намален обем на циркулиращата кръв, митрална или аортна стеноза, обструктивна кардиомиопатия.

Нежелани реакции: СЧ смущения, хиперкалиемия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, деца <18 г., холелитиаза, чернодробни заболявания (препаратът се елиминира с жлъчката), тежки бъбречни нарушения, първичен алдостеронизъм.

VALSARTAN – INN (АТС код: C09CA03)

● **Cezorin**[®] (Labormed Pharma S.A.) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Diovan**[®] (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки по 40 и 160 mg (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.); перорален разтвор 3 mg/ml – 160 ml в стъклена бутилка (оп. 1 бр., с полипропиленова спринцовка от 5 ml и мерителна чашка от 30 ml). ● **Nortivan Neo**[®] (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ● **Sarteg**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Sartoval**[®] (Тева Фармасютикс България ЕООД) – капсули по 40 и 160 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 56 и 100 бр.). ● **Valcatuna**[®] (Lab. Liconsa S.A.) – филмирани таблетки 320 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Valsacor**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28 и 56 бр.). ● **Valsagen**[®] (Generics Ltd) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 60 бр.). ● **Valsargamma** (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филмирани таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Valsalen**[®] („Екофарм Груп“ ЕООД) – филмирани таблетки 160 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Valsarcon**[®] (Фармаконс АД) – филмирани таблетки по 160 и 320 mg (оп. по 30 бр.). ● **Valsavil**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Valtensin**[®] („Актавис“ ЕАД) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 6, 7, 14, 28 и 30 бр.). ● **Valzap**[®] (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ● **Vamadrid**[®] (Lab. Liconsa, S.A.) – филм-таблетки по 40, 80, 160 и 320 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Vanatex**[®] (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки по 80 и 160 mg (оп. 28 бр.). ● **Vapress**[®] (Medochemie Ltd) – филм-таблетки по 80 и 160 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Walzera**[®] (Alkaloid-Int d.o.o.) – филмирани таблетки по 40, 80 и 160 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ▼ Има орална бионаличност 23%, t_{max} 2–4 h, $t_{1/2\alpha}$ <1 h, $t_{1/2\beta}$ 9 h, СПП 94–97% и уринна екскреция в непроменен вид 30%. ▲ Валсартан блокира АТ₁-ангиотензиновите рецептори (които са свързани с хипертензивното действие на АТ II) около 20 000 пъти по-силно в сравнение с АТ₂-рецепторите. Той понижава периферната съдова резистентност и предизвиква вазодилатация. Намалява натриевата задръжка, алдостероновата секреция и съдовата пролиферация. Понижава артериалното налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивният му ефект се проявява 2 h след оралното приложение, а максималният ефект се развива след 4–6 h и продължава 24 h.

Показания: Хипертонична болест.

Рискова категория за бременност: С (I триместър) и D (II и III триместър).

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При клинично стабилни възрастни пациенти терапията започва в първите 12 h след ОМИ с начална доза 2 x 20 mg на ден. Дозата се повишава постепенно средно поне през 2 седмици съответно на 40, 80 или 160 mg валсартан два пъти дневно. Прицелната МДД е 320 mg (респ. 2 x 160 mg), но тя се достига обикновено в продължение на около 3 мес. (в зависимост от поносимостта на болния). (2) Пероралният разтвор Diovan с концентрация 3 mg/ml е предназначен за лечение на деца с АХ на възраст от 6 до 18 г. (ако не могат да приемат таблетките). Системната експозиция и пиковата концентрация на валсартан са съответно около 1.7 пъти и 2.2 пъти по-високи при разтвора в сравнение с таблетките. Началната ДД перорален разтвор Diovan при деца е 20 mg, респ. около 7 ml 0,3%, а МДД е 27 ml (≈ 80 mg).

Взаимодействия: Комедикацията с калий-запазващи диуретици може да предизвика хиперкалиемия.

Нежелани реакции: Главоболие, световъртеж, повишен риск от развитие на вирусни инфекции и остри КГДП, кашлица, диария, адинамия, синусит, ринит, фарингит, спиналгии, епигастралгии, артралгии; по-рядко – нарушения в съня, обриви, шум в ушите, отслабване на либидото; понижаване стойностите на хемоглобина и хематокрита, неутропения; анемия. При предозиране – хиперкалиемия, хипотензия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към валсартан, бременност, кърмене.

C09D Антагонисти на ангиотензин II-рецепторите, комбинации

☞ **Комбинирани АХЛ се приемат орално, обикновено по 1 таблетка сутрин.** Комбинацията е фиксирана и не е подходяща за начална терапия. При приложение на комбинирани АХЛ се спазва принципът да се започва с комбинация, съдържаща лекарствата в ниска доза. Ако след 2–4 седмици не се постигне очаквания ефект е нужна корекция на ДД. Тя се извършва посредством приемане на отделните компоненти и едва след определяне на подходящата доза може да се премине към лечение с новата фиксирана комбинация.

C09DA Сартани и диуретици

CANDESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09DA06)

● **Acrux Plus® 8 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 50 бр.). ● **Acrux Plus® 16 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 бр.). ● **Candecard H® 8 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 50 бр.). ● **Candecard H® 16 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 50 бр.). ● **Candesartan HCT® 8 mg/12.5 mg** (Gedeon Richter HCT) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ● **Candesartan HCT Actavis® 8 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan HCT Actavis® 16 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candertan® HCT Actavis® 32 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 90 и 250 бр.). ● **Candertan® HCT Actavis® 32 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30, 90 и 250 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 8 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 16 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 32 mg/12.5 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HTC Aurobindo® 32 mg/25 mg** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candesartan HCT Jubilant® 16 mg/12.5 mg** (Jubilant Pharmaceuticals nv) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan HCT Jubilant® 32 mg/25 mg** (Jubilant Pharmaceuticals nv) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candesartan Ratiopharm® 8 mg/12.5 mg** (Ratiopharm GmbH) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Candestar H® 8 mg/12.5 mg** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки, съдържащи кандесартан 8 mg и хидрохлоротиазид 12.5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Candestar H® 16 mg/12.5 mg** ("Екофарм Груп" АД) – таблетки, съдържащи кандесартан 16 mg и хидрохлоротиазид 12.5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Cantab Plus 16 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Cantab Plus 32 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Cazap H® 8 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Cardesart-Co® 8 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Cardesart-Co® 16 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Cazap H® 16 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **CoCandesargen® 8 mg/12.5 mg** (Generics UK Ltd.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **CoCandesargen® 16 mg/12.5 mg** (Generics UK Ltd.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 8 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 16 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 32 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Karbicombi® 32 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Repido Plus® 8 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Repido Plus® 16 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Repido Plus® 32 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – таблетки, съдържащи 32 mg кандесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 50 и 100 бр.).

IRBESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA04)

● **Co-Irbec® 150 mg/12.5 mg** (МС Фарма АД) – таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (тиазиден салуретик) (оп. 28 бр.). ● **Co-Irbec® 300 mg/12.5 mg** (МС Фарма АД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (тиазиден салуретик) (оп. 28 бр.). ● **Co-Irbesan® 150 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ● **Co-Irbesan® 300 mg/12.5 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ● **Co-Irbesan® 300 mg/25 mg** (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 25 mg hydrochlorothiazide (салидиуретик) (оп. по 10, 14, 28 и 90 бр.). ● **Converide® 300 mg/12.5 mg** (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 12.5 mg hydrochlorothiazide (салуретик) (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Converide® 300 mg/25 mg** (Medochemie Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan (блокатор на АТ₁-рецепторите) и 25 mg hydrochlorothiazide (салуретик) (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 300 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 150 mg/12.5 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Irbesartan/Hydrochlorothiazide Richter® 300 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Irpezide® 150 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 98 бр.). ● **Irpezide® 300 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 30, 56, 60 и 98 бр.). ● **Latokaz® 150 mg/12.5 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 150 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Latokaz® 300 mg/12.5 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Latokaz® 300 mg/25 mg** (Lab. Licons, S.A.) – филм-таблетки, съдържащи по 300 mg irbesartan и 25 mg hydrochlorothiazide (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). ● **Teveten Plus® 600 mg/12.5 mg** (Abbott Lab. GmbH) – филм-таблетки, съдържащи 600 mg епросартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.).

LOSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA01)

● **Co-Hypertonic® 50 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Lorista H®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Lorista HD®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Lorista HL®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Losarcon® 50 mg/12,5 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ● **Losarlen H®** ("Екофарм Груп" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Losartan plus ESP Pharma®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Lozap H®** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Rasoltan Plus® 50 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 60 бр.). ● **Tores® 50 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 50 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Tores® 100 mg/12,5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Tores® 100 mg/25 mg** (Stada Arzneimittel AG) – съдържащи 100 mg лосартан под форма на калиева сол и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Zatan-H® 50 mg/12,5 mg** (Софарма АД) – филм-таблетки, съдържащи 50 mg лосартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10 и 30 бр.).

OLMESARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТC код: C09DA08)

● **Coolsart® 20 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coolsart® 20 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coolsart® 40 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Coolsart® 40 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Olmesaratan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 20 mg/12.5 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ● **Olmesaratan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 40 mg/12.5 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ● **Olmesaratan/Hydrochlorothiazide Auribundo® 40 mg/25 mg** (Auribundo Pharma Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 50, 56 и 84 бр.). ● **Olmesaratan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 20 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Olmesaratan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 40 mg/12.5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Olmesta Plus® 20 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Olmesta Plus® 20 mg/25 mg**

(Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Olmesta Plus® 40 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Olmesta Plus® 40 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Olmezeide Plus® 20 mg/12.5 mg** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Olmezeide Plus® 40 mg/12.5 mg** ("ЕС ПИ ЕМ България" ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан медоксомил и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Vivactra Plus® 20 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Vivactra Plus® 20 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Vivactra Plus® 40 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Vivactra Plus® 40 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.).

TELMISARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09DA07)

● **Actelsar HCT® 40 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Actelsar HCT® 80 mg/12,5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Actelsar HCT® 80 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Co-Telsart® 40 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Co-Telsart® 80 mg/12,5 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Co-Telsart® 80 mg/25 mg** ("Чайкафарма" АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28 и 30 бр.). ● **Mogilarta® 40 mg/12,5 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ● **Mogilarta® 80 mg/12,5 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ● **Mogilarta® 80 mg/25 mg** (Sigillata Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 бр.). ● **Tanydon HCT® 80 mg/12,5 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Tanydon HCT® 80 mg/25 mg** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmark Plus® 80 mg/12,5 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmark Plus® 80 mg/25 mg** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmimed Plus® 40 mg/12,5 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmimed Plus® 80 mg/12,5 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmimed Plus® 80 mg/25 mg** (Медика АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 15, 28, 30 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 40 mg/12,5 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 80 mg/12,5 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev® 80 mg/25 mg** (Billev Pharma ApS Fuglebaekgaard) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 40 mg/12,5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 80 mg/12,5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Egis® 80 mg/25 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 40 mg/12,5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz® 80 mg/12,5 mg** (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitan Plus® 40 mg/12,5 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitan Plus® 80 mg/12,5 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitan Plus® 80 mg/25 mg** (Софарма АД) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telmitex® 40 mg/12,5 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ● **Telmitex® 80 mg/12,5 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ● **Telmitex® 80 mg/25 mg** (Farmaprojects, S.A.U.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ● **Telmotens Plus® 80 mg/12,5 mg** (Alvogen IPCo S.àr.l.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 10, 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Telsol Plus® 80 mg/25 mg** (Инбиотех ООД.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Tezeo HCT® 80 mg/12,5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ● **Tezeo HCT® 80 mg/25 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30 и 90 бр.).

VALSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09DA03)

●**Co-Diovan® 160 mg/12.5 mg** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Co-Diovan® 160 mg/25 mg** (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Co-Sartoval® 160 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ●**Co-Valsacor® 320 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 320 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 80 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 160 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsacor® 160 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsar® 80 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsar® 160 mg/12.5 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valsar® 160 mg/25 mg** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Co-Valstor® 160 mg/12.5 mg** ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 30 бр.). ●**Micardis Plus® 80 mg/12.5 mg** (Boehringer Ingelheim) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Micardis Plus® 80 mg/25 mg** (Boehringer Ingelheim) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Sarteg HCT® 80 mg/12.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Sarteg HCT® 160 mg/12.5 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Sarteg HCT® 160 mg/25 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valsalen H® 160 mg/25 mg** ("Екофарм Груп" ООД) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28 и 30 бр.). ●**Valsarcon-Co® 160 mg/12.5 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30 бр.). ●**Valsarcon-Co® 160 mg/25 mg** (Фармаконс АД) – филмирани таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 30 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 80 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 160 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 160 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 320 mg/12.5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsartan/Hydrochlorothiazide KRKA® 320 mg/25 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valsavil Comp® 80 mg/12.5 mg** (Stada Arzneimittel AG) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 100 бр.). ●**Valsavil Comp® 160 mg/12.5 mg** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 100 бр.). ●**Valtensin Plus® 80 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 160 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 160 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 320 mg/12.5 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 320 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valtensin Plus® 320 mg/25 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 бр.). ●**Valzap H® 80 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Valzap H® 160 mg/12.5 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Valzap H® 160 mg/25 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 28, 30, 84 и 100 бр.). ●**Vanatex HCT® 80 mg/12.5 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ●**Vanatex HCT® 160 mg/12.5 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.). ●**Vanatex HCT® 160 mg/25 mg** (Pharmaceuticals Works Polpharma SA) – филм-таблетки, съдържащи по 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. 28 бр.).

C09DB Сартани и калциеви антагонисти

AMLODIPINE & VALSARTAN (АТС код: C09DB01)

●**Absima® 5 mg/80 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Absima® 5 mg/160 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Absima® 10 mg/160 mg** (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ●**Amlodipine/Valsartan Mylan® 5 mg/80 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ●**Amlodipine/Valsartan Mylan® 5 mg/160 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg

валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ● **Amlodipine/Valsartan Mylan® 10 mg/160 mg** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.). ● **Amlodipine/Valsartan Sandoz® 5 mg/80 mg** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Bevacomb® 5 mg/160 mg** (Actavis Group PTC ehf) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 5 mg/40 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 40 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 10 mg/40 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 40 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 5 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Teldipin® 10 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 5 mg/80 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 5 mg/160 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valsavil AM® 10 mg/160 mg** (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 10, 14, 28, 30, 56, 90 и 90 бр.). ● **Valtensam® 5 mg/160 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. по 14, 28, 30, 56, 90 и 98 бр.).

CANDESARTAN & AMLODIPINE (АТС код: C09DB07)

● **Candecard Duo® 8 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 8 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 8 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 8 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 16 mg/5 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 16 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Candecard Duo® 16 mg/10 mg** (Adamed Sp. z.o.o.) – капсули, съдържащи 16 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Caramlo 8 mg/5 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 8 mg кандесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Caramlo 16 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – таблетки, съдържащи 16 mg кандесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Exforge® 5 mg/160 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. 28 бр.). ● **Exforge® 10 mg/160 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан (оп. 28 бр.).

LOSARTAN & AMLODIPINE (АТС код: C09DB06)

● **Tenloris® 50 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан калий и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 50 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 50 mg лосартан калий и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 100 mg/5 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 100 mg лосартан калий и 5 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.). ● **Tenloris® 100 mg/10 mg** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки, съдържащи 100 mg лосартан калий и 10 mg амлодипин (оп. по 28, 30, 56, 60 и 90 бр.).

OLMESARTAN MEDOXOMIL & AMLODIPINE (АТС код: C09DB02)

● **Tespadan® 20 mg/5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan® 40 mg/5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan® 40 mg/10 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

C09DX Сартани, други комбинации

AMLODIPINE & VALSARTAN & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09DX01)

● **Exforge HTC® 5 mg/160 mg/12.5 mg** (Novartis Pharma Serv.) – филмирани таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин, 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид (оп. 14 бр.).

OLMESARTAN MEDOXOMIL & AMLODIPINE & HYDROCHLOROTHIAZIDE (АТС код: C09DX03)

● **Sevikar HCT® 20 mg/5 mg/12,5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/5 mg/12,5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/10 mg/12,5 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/5 mg/25 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Sevikar HCT® 40 mg/10 mg/25 mg** (Daiichi Sankyo Europe GmbH) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 20 mg/5 mg/12,5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 20 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/5 mg/12,5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/10 mg/12,5 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки,

съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 12,5 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/5 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 5 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.). ● **Tespadan HTC® 40 mg/10 mg/25 mg** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – филмирани таблетки, съдържащи 40 mg олмесартан, 10 mg амлодипин и 25 mg хидрохлоротиазид (оп. по 14, 28, 30, 56 и 90 бр.).

SACUBITRIL & VALSARTAN (АТС код: C09DX04)

● **Entresto® 24 mg/26 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 24 mg и валсартан 26 mg (оп. 28 бр.). ● **Entresto® 49 mg/51 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 49 mg и валсартан 51 mg (оп. по 28 и 56). ● **Entresto® 97 mg/103 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 97 mg и валсартан 103 mg (оп. по 28 и 56). ● **Neparvis® 24 mg/26 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 24 mg и валсартан 26 mg (оп. 28 бр.). ● **Neparvis® 49 mg/51 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 49 mg и валсартан 51 mg (оп. по 28, 56 и 168 бр.). ● **Neparvis® 97 mg/103 mg** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи сакубитрил 97 mg и валсартан 103 mg (оп. по 28, 56 и 168 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Активният метаболит на сакубитрил – *сакубитрилат*, блокира ензима *неприлизин* (neprilysin), който разгражда атриалния и мозъчния натриуретичен пептид. Тези пептиди понижават артериалното налягане главно чрез намаляване на кръвния обем. Валсартан блокира АТ II-рецепторите.

Показания: Симптоматично лечение на *възрастни с ХСН с намалена фракция на изтласкване.*

Приложение: Препоръчваната доза Entresto при възрастни е 1 таблетка от 49 mg/51 mg два пъти на ден. При добра поносимост след интервал от 2 до 4 седмици дозата може да бъде удвоена съответно на 97 mg/103 mg два пъти на ден. При пациенти със систолично налягане от 100 до 110 mm Hg лечението започва с ниска доза (24 mg/26 mg два пъти дневно).

Противопоказания: Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, систолично налягане < 100 mm Hg, плазмени концентрации на калий > 5,4 mmol/l, комедикация с АСЕ инхибитори, комедикация с алискирен при болни със ЗД или УБФ, втори или трети гестационен триместър.

C09X Други АХЛ, действащи върху РААС

C09XA Ренинови инхибитори

ALISKIREN – INN (АТС код: C09XA02)

● **Rasilez®** (Novartis Europharm Ltd) – филмирани таблетки по 150 и 300 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 50 бр.). ▲ МПК алискирен се измерват 2 до 3 h след оралното му приложение. Абсолютната бионаличност на този лекарствен продукт е много ниска (2 до 3%). Храни с високо съдържание на мазнини понижават оралната му бионаличност с над 50%. СПП е около 50%, а $t_{1/2}$ е 40 h. Едва 1,4% от абсорбирания продукт се метаболизира в черния дроб при участие на CYP3A4. ▲ Като *инхибира ензима ренин* алискирен потиска РААС и предотвратява превръщането на ангиотензиногена в ангиотензин I. В резултат се понижават серумните концентрации на АТ II. *Предимство на алискирен е, че за разлика от АСЕ инхибиторите и АТ1-блокериите, които повишават плазмената ренинова активност, той понижава тази активност с 60 до 80%.* Същото понижение се наблюдава и при комбинирана терапия с други АХЛ.

Показания: Лечение на АХ (най-често в състава на комбинирана терапия).

Приложение: Препоръчваната ДД алискирен за възрастни е 150 mg, назначена в един орален прием след хранене. МДД е 300 mg. Не се налага намаляване на ДД при бъбречно или чернодробни увреждане и при ПНВ.

Взаимодействия: Допуска се, че индуктори на Р-гр (рифампицин, фитопроductи на жълтия кантарион) биха могли да понижат неговата орална бионаличност. Алискирен не инхибира изоензимите на CYP450. При едновременното му приложение с фуросемид, АУС и МПК на този бримков диуретик се понижат съответно с 28 и 49%. Затова се налага стриктно проследяване на диуретичния ефект на фуросемид. При ПНВ комбинирането на алискирен с НСПВЛ може да влоши бъбречната функция. Едновременното прилагане на калий-запазващи диуретици или калиеви добавки може да повиши серумните калиеви нива.

Нежелани реакции: Диария, обрив, ангиоедем (много рядко), незначително повишение на серумния калий, единични случаи на остра БН при рискови пациенти. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към активна компонента или някое от помощните вещества; втори и трети гестационен триместър; комедикация с мощни ефлуксни Р-гликопротеинови инхибитори (циклоспорин, верапамил, хинидин); кърмене. Не се препоръчва употребата на алискирен при лица под 18 г. поради липса на клинични данни за безопасност и ефикасност.

ALISKIREN & AMLODIPINE (АТС код: C09XA53)

● **Rasilamlo®** (Novartis Europharm Ltd.) – филмирани таблетки (оп. по 14, 28, 56 и 98 бр.). В 1 таблетка се съдържат: алискирен – 150 mg и амлодипин – 5 mg. Показан при АХ.

C10 АНТИДИСЛИПИДЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА

C10A Модифициращи липидите лекарства

☞ Преди започване на антидислипидемичната терапията пациентът трябва да се постави на стандартна диета, понижаваща холестерола, и да продължи да спазва същата диета по време лечението с антидислипидемичния продукт. Най-общо антидислипидемичната стратегия се определя от плазмените нива на общия холестерол (табл. С2) :

Таблица С2. Антидислипидемичната стратегия според холестеролемията

Под 5.2 mM	Нормални нива	➤ Контрол през 5 г.
5.2–6.2 mM	Гранично високи нива	➤ Без РФ: контрол през 1 г., плюс диета При наличие на ИБС и/или РФ: анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия
Над 6.2 mM	Високи нива	➤ Контрол през 6–8 мес. с анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия

C10AA Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици)

☞ Статините са **най-ефективните антидислипидемични лекарства**. Те блокира HMG-CoA редуктазата и потискат синтеза на холестерол и LDL. Понижават серумните нива на триглицеридите и повишават тези на HDL. Стимулират регресията на атероматозните плаки и намаляват склонността им към руптуриране. Терапевтичният ефект се проявява след двуседмично лечение и достига максимум след 4 седмици, като болните трябва да спазват подходяща диета. Изключително рядко (1:1 млн.) могат да проявят хепатотоксичност. *Не се развива толеранс* при продължителна статинова терапия. Антидислипидемичният ефект на статините е малко по-силен, ако ДД се приема *вечер* в сравнение със сутрин, което е свързано с циркадианния ритъм в холестероловия биосинтез.

☞ **Използването на статини намалява случаите на ОМИ и мозъчен инсулт и леталитет, свързан с тях. Статини са необходими още на пациенти с коронарен байпас.** При продължителна терапия със статини наред със СС статус на пациента се препоръчва периодичен контрол на функциите на черния дроб, бъбреците, нервната и мускулната система. Необходимо е мониториране на серумните нива на КФК, за да се предотвратят миопатични НЛР. Ако повишението на трансминазите надхвърли 3 пъти горната граница на нормата и персистира, се препоръчва намаляване на ДД статин и/или спиране на терапията. Статините трябва да се прилагат много внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Повишено внимание е необходимо при използване на статини от пациенти с наличие на предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. Серумните нива на КФК трябва да бъдат измерени преди началото на статиновото лечение при данни или съмнение за УБФ, хипотиреоидизъм, анамнеза за наследствени заболявания на скелетните мускули и черния дроб, а също при данни за консумация на големи количества алкохол. Лечение със статини не трябва да започва, ако изходните нива на серумната КФК са значително повишени (> 5 пъти над нормата). КФК не трябва да се изследва при наличие на вероятна алтернативна причина за нейното повишаване. Препоръчителен е също периодичен контрол на кръвната захар и гликирания хемоглобин.

☞ В резултат на мета-анализи от дългогодишни клинични изследвания върху статините **FDA (2012) прави следните изводи:** (1) Поради изключително редките случаи на хепатотоксичност (средно 1:1 000 000), свързана с приемането на статини, следва да отпадне препоръката за честото рутинно мониториране на чернодробните ензими. (2) Продължителната терапия със статини се свързва с повишаване на гладно серумните глюкозни нива, както и на гликирания хемоглобин; в 9 до 13% от наблюдаваните случаи нараства диабетогенния риск, като много по-висок в сравнение с плацебо е той при розувастатин. (3) Статините, макар и рядко, могат да предизвикат обратими симптоми на когнитивни нарушения (загуба на памет, амнезия, конфузии), налагащи прекратяване на терапията с тях. (4) Ловастатин е субстрат на СYP3A4 с доказана висока чувствителност *in vivo* към този клас изоензими. Комедикацията със силни инхибитори на СYP3A4 (антиретровирусни лекарства и др.) значително засилва риска от развитие на тежки НЛР (миопатия и/или рабдомиолиза) при ловастатинова терапия. Това може да изисква неговата замяна с друг статини или намаляване на ДД. Рискът е много по-голям при УЧФ и алкохолизъм.

☞ От друга страна обаче японски автори – *Okuyama et al. (2015)* считат, че **съвременната терапевтична фармакотерапия със статини трябва да бъде критично преоценена**. Те посочват, че дълготрайното приемане на статини в перспектива може да причини калцификация на коронарните и другите кръвоносни съдове чрез изчерпване на коензим Q₁₀, инхибиране синтеза на селен-съдържащи протеини (глутатион пероксидаза) и други механизми. Това би могло да увеличи възможността за развитие на кардиомиопатии и застойна СН. Безспорно е, че критичните оценки са винаги полезни. Класически е случаят с таргетните стойности на артериалното налягане при пациенти с АХ. Тези стойности бяха преоценени. В същото време обаче редица клинични изпитвания недвусмислено доказват, че **статици намаляват смъртността от ОМИ**, т.е. благоприятно повлияват острата коронарна патология, вероятно като стабилизират атероматозните плаки. Високите дози статини намаляват също случаите на вълтрестентово рестенозиране...

ATORVASTATIN – INN (АТС код: C10AA05)

● **Amicor**® (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Aragil**® (Stada Arcneimittel AG) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **Astator**® (Miklich Lab. S.L.) – филм-таблетки по 30, 60 и 80 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorgamma**® (Woerwag Pharma GmbH & Co.KG) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorger**® (Generics Ltd) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atoris**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 10, 20, 30, 40, 60 и 80 mg (оп. по 14, 30, 60 и 90 бр.). ● **Atorva**® ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ● **Atorvastatin AL**® (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvastatin Aurobindo**® (Aurobindo Pharma

Ltd) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvastatin Billev**[®] (Billev Pharma ApS) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvastatin Ecopharm**[®] (Екофарм Груп АД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Atorvastatin Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ● **Atorvastatin Pfizer**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ● **Atorvin**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Atorvostat**[®] (Унифарм АД) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 30 бр.). ● **Atorvostat K**[®] (Унифарм АД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, и 30 бр.). ● **Avanor**[®] (Тева Фармасюткълс България ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Calipra**[®] (Alkaloid-NT d.o.o.) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). ● **Gletor**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 56 бр.). ● **Larus**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 и 200 бр.). ● **Sortis**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 7, 10, 14, 30, 50 и 56 бр.); таблетки за дъвчене по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Torvacard Zentiva**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 30, 90 и 100 бр.). ● **Torvalipin**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Torvazin**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Tulip**[®] (Lek Pharmaceuticals d.d.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Има бърза резорбция след р.о. приложение, СПП 98%, t_{max} 1–2 h, $t_{1/2}$ 14 h и уринна екскреция в непроменен вид само 2%. ▲ Аторвастатин блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол и LDL. Понижава серумните нива на холестерол и триглицериди, а повишава тези на HDL.

Показания: Първична хиперхолестеролемиа, вкл. фамилна хиперхолестеролемиа (хетерозиготна форма), или смесена хиперлипидемия; дисбета-липопротеинемия, ако ефектът от диетата и другите нефармакологични средства е незадоволителен; хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа като допълнение към другите методи.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: вж. табл. С3.

Таблица С3. Фармакологични особености на статините

Статини	ДД р.о.	Понижаване на LDL	Повишаване на HDL
Atorvastatin (субстрат на CYP3A4)	10–80 mg	29–50%	2–8%
Fluvastatin (субстрат на CYP2C9)	40–80 mg	21–34%	3–9%
Lovastatin (субстрат на CYP3A4)	10–80 mg	24–40%	7–10%
Pravastatin (не е субстрат на CYP450)	10–40 mg	18–37%	5–15%
Rosuvastatin (субстрат на CYP2C9)	10–40 mg		
Simvastatin (субстрат на CYP3A4)	10–40 mg	23–46%	6–12%

Взаимодействия: Аторвастатин и симвастатин засилват антикоагулантния ефект на варфарин и кардиотоничната активност на дигоксин. Аторвастатин се метаболизира при участие на CYP3A4. Затова при комедикация с ензимни инхибитори (антимикотични азоли, кларитромицин, макролиди, протеазни инхибитори, циклоспорин, гемфиброзил) се повишават плазмените нива на статините и нараства рискът от развитие на миозит.

Нежелани реакции: Назофарингит, фаринго-ларингеална болка, констипация, флатуленция, гадене, гастралгия, диспепсия, диария, главоболие, миалгия, артралгия, спиналгия, мускулни спазми, шум в ушите, замъглено зрение, епистаксис, нарушения в съня, депресия, сексуални нарушения, периферна невропатия, тендинопатия, миозит, рабдомиолиза; повишение на серумните нива на креатинкиназата и трансминазите, хипер- или хипогликемия.

Противопоказания: ЧН, активно чернодробно заболяване, неизяснено персистиращо увеличение на трансминазите, заболяване на скелетната мускулатура, бременност, лактация, жени репродуктивна възраст (ако не ползват сигурна контрацепция).

FLUVASTATIN – INN (АТС код: С10АА04)

● **Fluvachol**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Fluvastat**[®] ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Fluvastatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ● **Lescol**[®] (Novartis Pharma GmbH) – капсули 40 mg (оп. 28 бр.). ● **Lescol XL**[®] (Novartis Pharma GmbH) – таблетки 80 mg с удължено освобождаване (оп. 28 бр.). ▼ Флувастатин има орална бионаличност около 24%, СПП >98%, $t_{max} \leq 1$ h и $t_{1/2}$ 1,2 h. Той претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм. Флувастатин и метаболитите му се екскретират предимно с жлъчката (90%) и в много по-ниска степен (около 10%) – с урината. ▲ Флувастатин избирателно потиска HMG-CoA редуктазата в хепатоцитите. Този ключов ензим превръща HMG-CoA в мевалонова киселина, която е прекурсор на стероите, респ. на холестерола. Флувастатинът понижава плазмените нива на холестерол, LDL и триглицериди.

Показания: Хиперхолестеролемиа (тип IIa); хиперхолестеролемиа, придружена от хипертриглицеридемия (тип IIb).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Платовидно изразен терапевтичен ефект се наблюдава в повечето случаи след 8-седмично лечение с флувастатин в ДД 40 mg, приета вечер преди лягане. Флувастатинът се отличава с добра поносимост дори при продължително лечение в ДД 80 mg. С помощта на препарата се осигурява мощен атерогенен контрол върху множество липидни параметри.

Взаимодействия: Предимство на флувастатина е, че той се метаболизира чрез изоензима CYP2C9, който участва в метаболизма на значително по-малък брой лекарства в сравнение с CYP3A4. По тази причина възможните нежелани взаимодействия са по-малко в сравнение с други статини.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, безсъние, гадене/повръщане, диспепсия/запек, флатуленция, коремни болки, спиналгия, миалгия, артропатия, грипоподобни симптоми, хепатит, миозит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; чернодробна и БН; бременност, кърмене; миопатия, повишаване на креатинфосфокиназната активност.

LOVASTATIN – INN (АТС код: C10AA02)

● **Holetar**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.); таблетки 80 mg (оп. по 14 и 28 бр.).
● **Lipopres**[®] (Акавис ЕАД) – таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Medostat**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки 20 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▼ В организма се хидролизира до активен метаболит. Има СПП 95%. Елиминира се 10% с урината и 83% с фекалиите. Метаболизира се при участие на CYP3A4. ▲ Ловастатин блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол.

Показания: Хиперхолестеролемия тип IIa и тип IIb.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението започва с ДД 10–20 mg в 1 прием (обикновено вечер по време на хранене). ДД се повишава през интервали от 6–8 седмици. МДД е 80 mg.

Взаимодействие – вж. Atorvastatin по-горе.

Нежелани реакции: Абдоминални болки, диария/запек, гадене, миопатия, рабдомиолиза (по-често при комедикация с гемфиброзил или никотинова киселина). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ловастатин, бременност, деца, значително повишаване на серумните аминотрансферази и КФК, ЧН.

PRAVASTATIN – INN (АТС код: C10AA03)

● **Pravastatin Unipharm**[®] (Унифарм АД) – таблетки 10 и 20 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Pravastatin Tchaikapharma**[®] ("Чайкафарма" АД) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ▼ Има ниска орална бионаличност (17%), $t_{1/2}$ 2 h и t_{max} 60–90 min. Метаболизира се в черния дроб без участие на CYP450. ▲ Правастатин блокира на HMG-CoA редуктазата, представляваща скоростлимитиращият ензим в биосинтеза *de novo* на холестерол. Правастатин е единственият засега хидрофилен статин, който благоприятства за нормалното развитие на гладкомускулните клетки. Заздравява холестероловите плаки. Намалява значително (с 61%) тромбоембразуването и риска от развитие на ангинозни пристъпи при пациенти с ИБС. Терапевтичният му ефект се наблюдава след 10–14 дни, а максималният ефект се развива след около 1 мес.

Показания: Хиперхолестеролемични пациенти с ИБС, АХ, МСБ, ЗД; дислипидемия; първична хиперхолестеролемия.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Правастатин се приема в ДД 10–20 mg 1 път на ден обикновено вечер преди лягане. ДД може да се раздели също и на два приема – сутрин и вечер.

Нежелани реакции (> 2% от случаите): Повръщане, диария/констипация, коремни болки, метеоризъм, миалгия, ринит, главоболие, главозамайване, отпадналост, некордиална гръдна болка, обриви, повишаване плазмените стойности на КФК, миозит, замъглен визус. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на правастатин, бременност, кърмене, тежко УЧФ, персистиращо повишение на серумните аминотрансферазите.

ROSUVASTATIN – INN (АТС код: C10AA07)

● **Crestor**[®] (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 28 бр.). ● **Neoroso**[®] (MC Фарма АД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 бр.). ● **Romazic**[®] (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Rosistat**[®] ("Екофарм Груп" АД) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Rossta**[®] ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Rosucard**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 30, 84 и 90 бр.). ● **Rosulip**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ● **Rosuvastatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 28, 30 и 60 бр.). ● **Rosuvastatin Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ● **Rosuvastatin KRKA**[®] (KRKA d.d.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20, 30 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ● **Rosuvastatin Momaja**[®] (Momaja s.r.o.) – филмирани таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Rosuvastatin Ratiopharm**[®] (Ratiopharm GmbH) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 28, 30, 43, 50 и 60 бр.). ● **Rosuvastatin SPM**[®] (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Rosuvastatin Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 7, 14, 15, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Rosuvistat**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 15, 20, 30 и 50 бр.). ● **Roswera**[®] (KRKA d.d.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20, 30 и 40 mg (оп. по 28, 56, 70, 84 и 98 бр.). ● **Rovasta**[®] (Medochemie Ltd.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 20, 28, 56 и 60 бр.). ● **Starcrest**[®] (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 28 и 30 бр.). ● **Surval**[®] (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 5, 10, 15, 20 и 40 mg (оп. по 7, 10, 28 и 30 бр.). ● **Suzastor**[®] (Lek Pharmaceuticals d.d.) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 7, 10, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tintaros**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Vosustat**[®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14, 15, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Zaranta**[®] (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 7, 14, 28, 30, 56 и

96 бр.). ▼ Има СПП 90%. Метаболизира се при участие на CYP2C9, подобно на флувастатин. ▲ Представява блокер на HMG-CoA редуктазата.

Показания: Първична хиперхолестеролемия (тип IIa, вкл. хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) и смесена дислипидемия тип IIb в съчетание с подходяща диета, ако резултатът от последната и физическите упражнения, е незадоволителен.

Приложение: Преди започване на терапията пациентът се поставя на стандартна хипохолестеролемична диета, която трябва да продължи и по време на лечението. Препоръчаната начална ДД е 10 mg (обикновено вечер) в 1 прием, със или без храна. При необходимост след 4 седмици ДД може да се удвои. МДД rosuvastatin е 40 mg. Към нея може да се премине само, ако резултатът от терапията с 20 mg/24 h има слаб ефект, напр. при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

Взаимодействия: Розувастатинът се метаболизира чрез изоензима CYP2C9, който участва в метаболизма на значително по-малък брой лекарства в сравнение с CYP3A4. По тази причина възможните нежелани взаимодействия са по-малко в сравнение с други статини.

Нежелани реакции: Главоболие, астения, световъртеж, гадене, коремни болки, миалгия, миопатия (рядко), хипергликемия (рядко). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към статини, активно чернодробно заболяване (вкл. неочаквани продължителни повишения на серумните трансминази), КК <30 ml/min, миопатия, комедикация с циклоспорин (поради 7-кратно повишаване на стойностите на AUC на статина), бременност, кърмене. Клиничният опит е ограничен с малък брой деца ≥ 8 г. с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; rosuvastatin не се препоръчва при деца.

SIMVASTATIN – INN (АТС код: C10AA01)

● **Neosimva**[®] (Нео Баканика ЕООД) – филм-таблетки по 10, 20, 40 и 80 mg (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ● **Simvacor**[®] ("Чайкафарма" АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **SimvaHexal**[®] (Hexal AG) – филм-таблетки по 10, 20, 30 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Simvastatin Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 10, 20, 40 mg (оп. по 10, 14, 28, 20, 50 и 100 бр.). ● **Simvastatin AL**[®] (Aliud Pharma GmbH) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Simvastatin Genericon**[®] (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки по 20 и 40 mg (оп. по 30 бр.). ● **Simvastatin Medica**[®] (Медика АД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 10 и 30). ● **Simvastatin Ozone**[®] (Labomed Pharma S.A.) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28). ● **Simvastatin Teva Pharma**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 5, 10, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Vabadin**[®] (Berlin-Chemie Menarini) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14, 28 и 56 бр.). ● **Vasilip**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 28 и 90 бр.). ● **Zepan**[®] (Gedeon Richter Romania SA) – филм-таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zocor**[®] (Мерк Шарп и Доум България) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zocor Forte**[®] (Мерк Шарп и Доум България) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zostatin**[®] (Адифарм ЕАД) – филм-таблетки по 10, 20 и 40 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▲ Блокира HMG-CoA редуктазата и потиска синтеза на холестерол.

Показания: Хиперхолестеролемия (тип IIa) и хиперхолестеролемия, придружена от хипертриглицеридемия (тип IIb).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Началната ДД е 5–10 mg. Тя се назначава вечер в 1 прием. МДД е 40 mg.

Взаимодействия: Симвастатин повишава сравнително слабо плазмените нива на дигоксина. Оралната бионаличност на симвастатин намалява при едновременното му приемане с холестирамин* или колестипол*. За да се избегне това нежелано взаимодействие симвастатин трябва да се приема 1 h преди или 4 h след йонообменната смола. Симвастатин се метаболизира при участие на CYP3A4.

Нежелани реакции: Метеоризъм, гадене, обстипация, главоболие, умора, кожни обриви, преходно повишаване на плазмените концентрации на трансминазите и КФК, миопатия (рядко при комедикация с имunosупресори). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата, ЧН, повишаване на серумните трансминази, бременност, деца.

C10AB Фибрати

CIPROFIBRATE – INN (АТС код: C10AB08)

● **Lipator**[®] (Санofi-Авентис България ЕООД) – капсули 100 mg (оп. 30 бр.). ▼ Има t_{1/2} 17 h. ▲ Потиска синтеза на холестерол и триглицериди. Понижава нивото на атерогенните липопротеини (VLDL и LDL). Потиска тромбоцитната агрегация.

Показания: Хиперхолестеролемия (тип IIa), ендогенни хипертриглицеридемии у възрастни – изолирана (тип IV) и асоциирана (тип IIb и тип III).

Приложение: Ципрофибратът се назначава орално в ДД 100 mg в 1 прием.

Взаимодействия: При комедикация с други фибрати или с инхибитори на HMG CoA-редуктазата нараства рискът от развитие на мускулни НЛР. Ципрофибрат засилва ефекта на антикоагулантите.

Нежелани реакции: Миалгии, хиперестезия, мускулна слабост; рядко – рабдомиолиза, диспептични нарушения, повишаване на плазмените нива на аминотрансферазите, кожни обриви. **Противопоказания:** Чернодробна и БН, бременност, кърмене, свръхчувствителност към фибрати.

FENOFIBRATE – INN (АТС код: C10AB05)

●**Fenolip**[®] (PharmaSwiss Česka republika s.r.o.) – капсули 160 mg (оп. по 30, 50 и 60 бр.). ●**Fibranor**[®] (Тева Фармасютикълс ЕООД) – филмирани таблетки по 160 и 200 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 50 и 60 бр.). ●**Lipanthyl 200M**[®] (Abbott Products SAS) – капсули 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ●**Lipanthyl 267M**[®] (Laboratoires Furnier SAS) – капсули 267 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ●**Lipanthyl Supra**[®] (Abbott Products SAS) – таблетки 160 mg с изменено освобожаване (оп. по 15 и 30 бр.). ▼ Фенофибратът е *предлекарство*, което в черния дроб се превръща във фенофибринова киселина. Има t_{max} 5 h, $t_{1/2}$ 20 h и ТПК 15 mcg/ml. ▲ Фенофибрат понижава плазмените концентрации на холестерол с 20–25% и на триглицериди с 40–50%. Потиска естерификацията на мастните киселини и намалява образуването на атерогенни липопротеини (VLDL и LDL). Потиска тромбоцитната агрегация. Намалява плазмените нива на апопротеин В (главен липопротеин в LDL и VLDL) и увеличава тези от група А1. Понижава серумните нива на триглицериди.

Показания: Хиперхолестеролемия тип IIa, ендогенни хипертриглицеридемии – тип IIb, III и IV.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На *възрастни* обикновено фенофибрат се предписва в ДД от 160 до 200 mg в 1 прием по време на хранене. При УБФ ДД фенофибрат се намалява.

Взаимодействия: Фенофибрат потенцира ефектите на кумариновите антикоагуланти поради изместването им от плазмените протеини.

Нежелани реакции: Преходни диспептични нарушения и повишена активност на чернодробните ензими (отзвучаващи след намаляване на дозата); миалгия; рядко – световъртеж, обриви, главоболие. **Противопоказания:** Тежка форма на чернодробна и БН, панкреатит, фотоалергични или фототоксични реакции по време на терапията, заболявания на жлъчния мехур.

C10AX Други препарати, понижаващи холестерола и триглицеридите

1. Лекарствени продукти

ALIROCUMAB – INN (АТС код: C10AX14)

●**Praluent**[®] (Sanofi-Aventis Group) – инжекционен разтвор 75 mg/1 ml и 150 mg/1 ml в предварително напълнени писалки/спринцовки (оп. по 1, 2 и 6 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Алирокумаб има *дълъг* $t_{1/2}$ (17 до 20 дни). ▲ Алирокумаб селективно инхибира специфичен протеин, наречен PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9). PCSK9 се свързва с LDL-рецепторите, локализиращи върху повърхността на хептоцитите и конкурира с циркулиращия в кръвта LDL-холестерол. Поради това при блокиране на PCSK9 плазмените нива на LDL-холестерол се понижават.

Показания: За лечение на *възрастни* с първична хетерозиготна и нефамилна или смесена дислипидемия като допълнение на диетата в следните случаи: а) в комбинация със статин или статин с други антидислипидемични средства, при които не могат да бъдат постигнати таргетните стойности на холестерол с МДД статин; б) самостоятелно или в комбинация с други антидислипидемични, при болни с непоносимост или противопоказания към статини.

Приложение: Алирокумаб се инжектира *подкожно в областта на корема, бедрото или мишницата през интервала от две седмици*. Препоръчаната начална доза обикновено е 75 mg/14 дни, но при висок плазмен холестерол може да се започне със 150 mg/2 седмици. Ако желаният клиничен отговор не се получи след 4 седмици, дозата следва да се коригира.

Нежелани реакции (наблюдвани при 1% до 10% от случаите): Фарингит, хрема, бронхит, кашлица, сърбеж, уроинфекции, диария; болка и зачервяване в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или помощните вещества.

EVOLUCUMAB – INN (АТС код: C10AX13)

●**Repatha**[®] (Amgen Europe B.M.) – инжекционен разтвор 140 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Еволокумаб е MAB. Той отслабва активността на ензима PCSK9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9), повишаващ плазмените нива на LDL-холестерола.

Показания: (1) При *възрастни с първична хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия*, като допълнителна терапия към диетата: а) в комбинация със статин или статин и други антидислипидемични продукти при пациенти, които не могат да достигнат таргетните нива на холестерол с МДД; б) пациенти с непоносимост към статини или противопоказания за използването им. (2) *Възрастни и деца над 12 г. с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия* в комбинация с други антидислипидемични.

Приложение: Еволокумаб се инжектира *подкожно в областта на корема, бедрото или рамото*. Препоръчаната доза е 140 mg/14 или 420 mg/28 дни. Ако не се постигне терапевтичен ефект след 12-седмично лечение и при добра поносимост, се преминава на 420 mg/14 дни. Пациентите могат да се обучат на самостоятелно подкожно инжектиране.

Нежелани реакции: Назофарингит, спиналгия, артралгия, инфекции на ГДП, грипоподобни симптоми.

EZETIMIBE – INN (АТС код: C10AX09)

●**Coltawn**[®] (Gedeon Richter PLC) – таблетки 10 mg (оп. 30 бр.). ●**Ezen**[®] (Zentiva K.S.) – таблетки 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Ezetimibe Uriach**[®] (J. Uriach y Compania S.A.) – таблетки 10 mg (оп. по 28, 30, 56 и 98 бр.). ●**Ezetrol**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ●**Lipobon**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 10 mg (оп. по 10, 60 и 90 бр.). ▼ Има бърза резорбция в СЧТ, СПП 99.7% и значителен енетерохепатален кръговрат. ▲ Ezetimibe се локализира на повърхността на ресничките на тънкото черво и селективно инхибира чревната резорбция на холестерол и на структурно близки на холестерола фитостероли.

Показания: В комбинация със статини Ezetimibe е показан при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са добре контролирани само с тях. В този случай той се прилага с подходяща диета. Използва се и като адювантна монотерапия при пациенти с първична хиперхолестеролемия, ако статините са противопоказани или не се понасят добре. Показан е още като адювантна терапия към диетата на пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия (фитостеролемия).

Приложение: Предписва се по 10 mg на ден в 1 прием. Може да се приема по всяко време на денонощието, със или без храна. По време на терапията трябва да се спазва подходяща диета за понижаване на липидите. Когато ezetimibe се добавя към статинов препарат, последният се прилага в обичайната ДД или във вече утвърдена по-висока ДД. Ако ezetimibe се прилага в комбинация със холестирамин* или колестипол*, той трябва да се приема поне 2 h преди или 4 h след йонообменната смола. Не е необходимо коригиране на ДД ezetimibe при ПНВ. При деца на възраст от 9 до 17 г. също не се налага коригиране на ДД, но клиничният опит все още е ограничен и лечението с ezetimibe не се препоръчва. Не се коригира ДД при пациенти с бъбречно или леко УЧФ.

Нежелани реакции: Главоболие, отпадналост, болки в корема, флатуленция, диария или запек, гадене, миалгия; много рядко – тромбоцитопения, обрив, ангиоедем, панкреатит, хепатит, холелитиаза, повишаване на КФК.

Противопоказания: Свръхчувствителност към лекарствения продукт, бременност, кърмене, активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансминази.

EZETIMIBE & SIMVASTATIN (АТС код: C10AX00)

● **Cardecta® 10 mg/10 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/20 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 20 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/40 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 40 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Cardecta® 10 mg/80 mg** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки, съдържащи 10 mg езетимиб и 80 mg симвастатин (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/10 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/20 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 20 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/40 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 40 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Inegy™ 10 mg/80 mg** (Мерк Шарп Доум България ЕООД) – таблетки, съдържащи 10 mg ezetimibe и 80 mg симвастатин (оп. по 14 и 28 бр.).

Показания: Допълнителна терапия към диетата при пациенти с: а) първична хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, когато контролът само с ezetimibe или статин е недостатъчен; б) хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Приложение: ① При *хиперхолестеролемия* обичайната ДД е от 10/20 mg до 10/40 mg, приета еднократно вечер. Доза от 10/80 mg се препоръчва на пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок СС риск. ② При *хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия* препоръчаната ДД варира от 10/40 mg до 10/80 mg. В случай на комедикация с колестирамин* или колестипол*, Inegu трябва да се приема най-малко 2 h преди или 4 h след тях в доза, не по-голяма от 10/20 mg. При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол* или ниацин*, ДД Inegu не трябва да е поревисават 10/10 mg. Не се налага титриране на ДД при ПМВ, болни с лекостепенно УЧФ и болни с умерено УБФ.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките му, активно чернодробно заболяване, бременност, кърмене, деца (поради липса на данни), комедикация с мощни СУРЗА4 инхибитори (итраконазол, кетоконазол, еритромицин*, кларитромицин, телитромицин, нефазодон*, индинавир, нелфинавир, ритонавир).

2. ХД, съдържащи полиненаситени есенциални омега-3 мастни киселини

ESKIMO-3® («Хелсон» ООД) – капсули 500 mg и флакони 105 ml. ХД. Получава се от тъканите (но без черния дроб) на дълбоководни морски риби. Стандартизиран е по отношение съдържанието на *полиненаситени омега-3-мастни киселини* (ейкозапентанова и докозахексанова). Към всяка капсула е добавен 4,5 mg токоферол. ▲ *Ейкозапентановата киселина се конкурира с арахидоновата киселина* за липоксигеназата и циклооксигеназата. В резултат в организма се синтезират слабо инфламатогенни левкотриени, слабо активният тромбоксан A₂ и мощният тромбоцитен антиагрегант PGI₂. ESKIMO-3 понижава серумните нива на триглицериди с 64%, холестерол с 8% и фибриноген с 23%. Той понижава диастоличното налягане с 9% и леталитета след прекаран миокарден инфаркт с 29%. Помощно средство при ИБС, дерматози, артрози, колагенози, остеопороза, псориазис. Приема се *орално по време на хранене* в доза 3 капсули 1–3 пъти на ден. При хиперлипидемия или възпалителни ставни заболявания ДД е 9 капсули (= 5 ml).

OMACOR® (C10AX00) (Pronova BioPharma AS) – меки капсули 1000 mg в бутилки от високоплътностен полиетилен (оп. по 28, 60, 100 и 280 бр.). Съдържа естери на *полиненаситените есенциални омега-3-мастни киселини* (ейкозапентанова и докозахексанова). При *хипертриглицеридемия* лечението започва с 2 x 1 капсула на ден след хранене. Ако не се получи адекватен отговор след 3–4 седмици ДД може да бъде удвоена (4 x 1 капсула на ден). *Адювантна профилактика след ОМИ* – по 1 капсула на ден.

VISILIFE HEALTH® (Vitaslim) – капсули 30 (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща богато на омега-3 *полиненаситени мастни киселини* масло, извлечено от крил (*дълбоководни антарктически скариди*) плюс високоэффективния антиоксидант астаксантин. Спомога за нормализиране на серумния холестерол. Приема се по време или малко след хранене в доза за възрастни 2 капсули 2 пъти на ден през първите 2 до 4 седмици, след което се преминава на ПД от 1–2 капсули дневно в продължение поне на 3 мес.

3. Други ХД, подобряващия липидния статус

ACUTIL® (Efamol Ltd.) – капсули 900 mg (оп. 30 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа: рибеоно масло – 500 mg, омега-3 мастни киселини (докозахекаеенова и ейкозапентаеенова) – 350 mg, екстракт от листата на *G. biloba* – 60 mg, фосфатидилсерин – 15 mg, токоферол – 5 mg, фолиева киселина – 0.25 mg и цианокабаламин – 5 mcg. Подпомага за доброто състояние на ССС, имунната система и мозъка. Допринася за намаляване чувството на отпадналост и умора. Защишава клетките от оксидативен стрес. Препоръчителната ДД за ПНВ е една капсула, приета по време или непосредствено след хранене, с безалкохолни напитки. Акутил може да се приема продължително време. Той не замества рационалното хранене. Противопоказан е при свръхчувствителност към някоя от съставките (Съдържа алергени на соята и рибата).

LECITHIN

● **Liponorm®** (Inbiotech) – гранули във флакони по 50 g, плюс дозировайна лъжичка с вместимост 5 ml. ХД, съдържаща *соев лецитин* с 95% съдържание на *фосфолипиди* (23% фосфатидилхолин, 14% фосфатидилинозитол, 20% фосфатидилетаноламин и др.). ▲ Фосфолипидите се включват в мембранната структура на хепатоцитите. Liponorm засилва обменните процеси в черния дроб и неговата детоксична функция. Отслабва тромбоцитната агрегация. Подобрява липидния статус.

Показания: Остри и хронични хепатити, токсично-метаболитни увреждания и/или мастна дегенерация на черния дроб (стеатоза); *дислипидемия, хиперхолестеролемия*; ИБС, МСБ; отслабване на зрението; за профилактика на диабетични съдови усложнения; подагра; дълготрайна плодово-зеленчукова диета с цел отслабване.

Приложение: Започва се с ДД 2 g (=1 дозировайна лъжичка) орално. Гранулите се разбъркват във вода, плодов сок, мляко или се поръсват върху храната. МДД Liponorm за възрастни е 6 g.

OMEGA 3-6-9® (Sopharma AD – Jamieson Lab.) – капсули (оп. 80 бр.). ХД, съдържаща специално селектирани и комбинирани полиненаситени омега мастни киселини (линоленова, ейкозопентенова, дикосаефексенова, олеинова) и токоферол, извлечени от студено пресовани лен, пореч и риба. Подпомага за доброто състояние на ССС, имунната система, мозъка и ставите. ДД за възрастни е 1 капсула.

PECTIVIT-C® (Томил херб ООД) – таблетки (оп. 60 бр.), съдържащи по 300 mg ябълков пектин и 30 mg витамин С. ХД. Пектинът *прекъсва ентерохепаталната рециркулация на жлъчни киселини и понижава плазмените нива на холестерол*. Витамин С действа *антиоксидантно*. Показан при хиперхолестеролемия; ентерити, колити, диария; хепатити; наднормена т. м. Приема се *орално преди хранене* в доза 2 таблетки 3 пъти на ден.

C10B Модифициращи липидите лекарства, комбинации

C10BA HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с други модифициращи липидите продукти

EZETIMIBE & ATORVASTATIN (АТС код: C10BA05)

● **Atozet® 10 mg/10 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/20 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/40 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 40 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Atozet® 10 mg/80 mg** (Merck Sharp & Dohme Ltd) – филмирани таблетки, съдържащи езетимиб 10 mg и аторвастатин 80 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). Продуктите са показани като допълнителна терапия към диета при възрастни с хетерозиготна хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия. Подходящи са при болни с недостатъчно добър контрол на липидния статус със статинова монотерапия или вече успешно лекувани с комбинация от статини и езетимиб. Диапазонът на ДД варира от 10 mg/10 mg до 10 mg/ 80 mg. ДД се назначава в един прием по всяко време на деня (независимо от храненето). Тя се определя след първоначално титриране. Атозет трябва да се прилага ≥ 2 h преди или ≥ 4 h след приема на йонобемни смоли (колестипол®, колестирамин®). При ПНВ, а също при УБФ не се налага корекция на ДД. При тежко УЧФ Атозет е противопоказан.

FENOFIBARTE & SIMVASTATIN (АТС код: C10BA04)

● **Cholib® 145 mg/20 mg** (Abbott Healthcare SAS) – филм-таблетки, съдържащи фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Cholib® 145 mg/40 mg** (Abbott Healthcare SAS) – филм-таблетки, съдържащи фенофибрат 145 mg и симвастатин 40 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). В съчетание с подходяща диета и умерени физически упражнения благоприятно повлиява хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията при възрастни пациенти със смесен тип дислипидемия и намалява СС риск. Приема се в ДД 1 таблетка с чаша вода или плодов сок (без сок от грейпфрут), вкл. при ПНВ. Може да предизвика хиперкреатининемия, инфекции на ГДП, тромбоцитемия, главоболие, повръщане, диария, повишаване серумните нива на аминотрансферазите, анемия. **PRC X. LRC L3.** Противопоказан при КК < 60 ml/min.

ROSUVASTATIN & EZETIMIBE (АТС код: C10BA06)

● **Rosulip plus® 10 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Rosulip plus® 20 mg/10 mg** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 20 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ● **Rosulip plus® 40 mg/10 mg** (Egis

Pharmaceuticals PLC) – капсули, съдържащи по 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб (оп. по 7, 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●Zenon® 10 mg/10 mg® (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 10 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). ●Zenon® 10 mg/20 mg® (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 20 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). ●Zenon® 10 mg/40 mg® (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки, съдържащи по 10 mg езетимиб и 40 mg розувастатин (оп. по 7, 28, 30, 84 и 90 бр.). Продуктите са показани като добавка към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия (без фамилна хетерозиготна) при възрастни пациенти, адекватно контролирани с едновременното приемане на розувастатин и езетимиб в същите дози, като тези във фиксираната комбинация. Препоръчаната ДД е 1 капсула, приета 2 h ≥ преди или 4 h ≥ след прием на секвестрант на жлъчни киселини. При пациенти > 70 г. или болни с умерено УБФ се препоръчва лечението да започне с ниска ДД (отговаряща на 5 mg розувастатин). Не е необходима корекция на ДД при леко УЧФ. Продуктите са противопоказани при активно чернодробно заболяване, тежко УБФ, бременност, кърмене, деца, комедикация с циклоспорин или фибрати, хипотиреоидизъм, миопатия, злоупотреба с алкохол, пациенти от азиатски произход.

C10BX HMG CoA редуктазни инхибитори, други комбинации

ACETYSALICYLIC ACID & ATORVASTATIN & RAMIPRIL (АТС код: C10BX06)

●Trinomia® 100 mg/20 mg/2.5 mg (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 2.5 mg рамиприл. ●Trinomia® 100 mg/20 mg/5 mg (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 5 mg рамиприл. ●Trinomia® 100 mg/20 mg/10 mg (Ferrer International S.A.) – капсули (оп. по 7, 14, 28, 56 и 98 бр.), съдържащи по 100 mg ацетилсалицилова киселина, 20 mg аторвастатин и 10 mg рамиприл. Продуктите са показани за вторична профилактика на СС събития при възрастни пациенти, при които е бил постигнат контрол с ацетилсалицилова киселина, аторвастатин и рамиприл, приемани поотделно. Trinomia се приема орално в ДД една капсула, за предпочитане непосредствено след вечеря. Капсулите трябва да се поглъщат цели. Следва да се избягва пиенето на сок от грейпфрут.

AMLODIPINE & ATORVASTATIN (АТС код: C10BX03)

●Amlator® 10 mg/5 mg (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 5 mg амлодипин. ●Amlator® 10 mg/10 mg (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●Amlator® 20 mg/5 mg (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 20 mg аторвастатин и 5 mg амлодипин. ●Amlator® 20 mg/10 mg (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 20 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●Amlodipine/Atorvastatin KRKA® 5 mg/10 mg (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 56 бр.), съдържащи по 5 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●Amlodipine/Atorvastatin KRKA® 10 mg/10 mg (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки (оп. по 10, 14, 28, 30, 56 и 60 бр.), съдържащи по 10 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин. ●Atordapin® 5 mg/10 mg (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●Atordapin® 10 mg/10 mg (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 10, 14, 28, 30 и 50 бр.). ●Avanor plus® 5 mg/10 mg (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●Avanor plus® 10 mg/10 mg (Тева Фармасютиксълс България ЕООД) – филм-таблетки, съдържащи по 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 28, 30 и 90 бр.). ●Caduet® 5 mg/10 mg (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки, съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 200 бр.). ●Caduet® 10 mg/10 mg (Pfizer Europe MA EEIG) – филм-таблетки, съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 200 бр.). ●Luxtanor® 5 mg/10 mg (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 бр.), съдържащи 5 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин. ●Luxtanor® 10 mg/10 mg (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки (оп. по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 бр.), съдържащи 10 mg амлодипин и 10 mg аторвастатин. Изброените комбинирани препарати са показани за предотвратяване на СС събития при болни с АХ с поне три съпътстващи РФ. Обичайната начална орална ДД при възрастни е 5 mg/10 mg.

ATORVASTATIN & PERINDOPRIL & AMLODIPINE (АТС код: C10BX00)

●Lipertance® 10 mg/5 mg/5 mg (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 10 mg, периндоприл – 5 mg и амлодипин – 5 mg. ●Lipertance® 20 mg/5 mg/5 mg (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 5 mg и амлодипин – 5 mg. ●Lipertance® 20 mg/10 mg/5 mg (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 5 mg. ●Lipertance® 20 mg/10 mg/10 mg (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 20 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 10 mg. ●Lipertance® 40 mg/10 mg/10 mg (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 30 и 90 бр.). Всяка таблетка съдържа: аторвастатин – 40 mg, периндоприл – 10 mg и амлодипин – 10 mg.

ROSUVASTATIN & AMLODIPINE (АТС код: C10BX09)

●Rosudapin® 10 mg/5 mg (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 10 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●Rosudapin® 15 mg/10 mg (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●Rosudapin® 15 mg/5 mg (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи

аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 15 mg/10 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 15 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 20 mg/5 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 20 mg и амлодипин – 5 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Rosudapin® 20 mg/10 mg** (KRKA, d.d.) – филм-таблетки, съдържащи аторвастатин – 20 mg и амлодипин – 10 mg (оп. по 10, 28, 30, 56 и 60 бр.).

TELMISARTAN & AMLODIPINE (АТС код: C10BX04)

●**Telfort® 80 mg/50 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.). ●**Telfort® 80 mg/10 mg** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки (оп. по 30 и 90 бр.), съдържащи по 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.).

VALSARTAN & ROSUVASTATIN (АТС код: C10BX10)

●**Valarox® 10 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 20 mg/80 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 10 mg/160 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.). ●**Valarox® 20 mg/160 mg** (KRKA, d.d., Novo Mesto) – филмирани таблетки (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 56 и 60 бр.).