

G: ПИКОЧО-ПОЛОВА СИСТЕМА И ПОЛОВИ ХОРМОНИ (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONS)

G01 ГИНЕКОЛОГИЧНИ АНТИИНФЕКЦИОЗНИ ЛЕКАРСТВА И АНТИСЕПТИЦИ

G01A Антиинфекциозни лекарства и антисептици, с изключение на комбинации с ГКС

G01AA Антибиотици

POLYGYNAX® (АТС код: G01AA00) (Laboratoire Innothec International) – вагинални меки капсули (глобули), съдържащи по 100 000 IU нистатин, 35 000 IU неомизин и 35 000 IU полимиксин В (оп. по 6 и 12 бр.). ▲ Проявява широкоспектърно бактерицидно (с изключение на стрептококи и анаеробни бактерии) и фунгицидно (главно кандиди) действие.

Показания: Вагинални и цервиковагинални бактериални и смесени (съчетани с кандиди) инфекции.

Приложение: По 1 вагинална глобула вечер в продължение на 12 дни.

Нежелани реакции: Алергични прояви, рядко – ото- и нефротоксичност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на продукта.

G01AC Хинолини (квинолини)

DEQUALINE – INN (АТС код: G01AC05)

● **Fluomizin®** (Medico Uno Worldwide Ltd) – вагинални таблетки 10 mg (оп. 6 бр.). ▲ Деквалин е кватернерно амониево съединение от групата на ПАВ с широк антиминобен спектър срещу различни видове Грам-отрицателни и Грам-положителни бактерии, гъбички и протозои (вкл. *Trichomonas vaginalis*).

Показания: За локална терапия на *бактериален и кандидозен колпит, трихомониаза*, постигане на асептичност при гинекологични операции и раждания.

Приложение: По 1 вагинална таблетка вечер дълбоко във влагалището в продължение на 6 дни. Процедурата е най-добре изпълнима в легнало положение с леко свити крака. Лечението трябва да се прекрати по време на менструация и да продължи след това.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активната субстанция, разязвяване на вагиналния епител и маточната шийка, момичетата недостигнали полова зрялост.

G01AD Органични киселини

LACTIC ACID – INN (АТС код: G01AD01)

● **Vagisan®** (Dr. August Wolff GmbH & Co.KG Arzneimittel) – песари (оп. 7 бр.). В 1 песар има: 167 mg млечна киселина (90%) и 100 mg натриев лактат (50%). Основният ефект на млечно-киселите лактатни песари се основава на *нормализиране на вагиналното рН*. Полиетиленгликолят, използван като ексципиент, има подсушаващ ефект и намалява повишената секреция, характерна за повечето вагинози. Vagisan е *показан* като допълнително лечение за регулиране на съдържанието на млечна киселина във влагалището при хронични или рекурентни *бактериални вагинози* с лека до умерена тежест. На ден се поставя *per vaginam*, възможно най-дълбоко във влагалището 1 песар. Лечението продължава 5 до 7 дни.

PRO ANTHOX® PEEL – гел. Съдържа 15% трихлороцетна киселина и 10% гликолова киселина. Pro Anthox® Peel се използва в *козметиката* като ново поколение система за средно дълбок химически пилинг с антиоксидантна защита на клетките.

G01AF Имидазолони производни

BUTICONAZOLE – INN (АТС код: G01AF15)

● **Gynazol® 2%** (Gedeon Richter PLC) – вагинален *биоадхезивен* крем 2% 5 g, напълнен в полипропиленов еднодозов апликатор (оп. 1 бр.). В 5 g крем има 100 mg бутконазол нитрат. ▼ След вагинална апликация на препарата се абсорбира едва 1,7% от приложената доза. Максималните стойности на бутконазол и метаболитите му в плазмата се измерват след 13 h. Те се екскретират предимно с урината. Gynazol се задържа във вагиналната лигавица около 4,2 дни и освобождава бутконазол в продължение на 6 дни, докато обикновените неадхезивни кремове освобождават антиминокотика само 6 h. ▲ Бутконазол е имидазолов дериват с *фунгицидна активност in vitro спрямо кандиди, трихофитони, микроспориуми и епидермофитони*. Повлиява още някои Грам-положителни бактерии. Главното място на действие на имидазолите е гъбичната клетъчна мембрана, където те *инхибират превръщането на ланостерола в ергостерол*. В резултат се променя липидния състав на гъбичните мембрани. Увеличава се техния пермебилитет, понижава се осмотичното налягане и намалява жизнеспособността на гъбичките.

Показания: Локална терапия на вулвовагинални микози, причинени от *Candida albicans*.

Приложение: ① Отстранява се предпазното фолио и се изважда напълнения със 100 mg бутконазол апликатор. Накрайникът на апликатора не се отстранява. Апликаторът не трябва да се затопля преди употреба. Апликаторът се хваща здраво и пръстенът се дърпа назад до пълно изтегляне на буталото. ② Апликаторът се въвежда внимателно и колкото е възможно по-дълбоко във влагалището. ③ Буталото се натиска бавно, за да се въведе крема във влагалището. После празният апликатор се изважда от влагалището и се изхвърля. Адхезивният вагинален крем Gynazol съдържа минерално масло. От него може да омекнат гумени или латексови изделия (презервативи, влагалищни диафрагми). Затова не се препоръчва тяхното използване преди да изминат 72 h от приложението на крема.

Противопоказания: Свръхчувствителност към лекарствения продукт или някоя от съставките му (минерално масло и др.), деца (поради липсата на клинични изследвания).

CLOTRIMAZOLE – INN (ATC код: G01AF02)

● **Canesten** (Байер България ЕООД) – меки вагинални капсули 500 mg (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Canesten Gyn® 1** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 200 mg (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Canesten Gyn® 3** (Байер България ЕООД) – вагинални таблетки 200 mg (оп. 3 бр. с апликатор). ● **Clotrimazol** (Glaxo Group Ltd.) – вагинални таблетки 100 mg (оп. 6 бр.). Имидазол антимикотик, показан за лечение на колпити (причинени от *Trichomonas vaginalis*, стрептококи и стафилококи). Вагиналните таблетки се поставят по 1 всяка вечер в продължение на 6 дни. Перорално се назначава и метронидазол. Ако терапията се провежда с капсули Canesten, те се поставят по 1 капсула на ден вечер посредством апликатора, дълбоко във влагалището. Препаратът се прилага извън периода на менструация. Ако той се използва по време на бременност, капсулите се въвеждат вагинално с пръст, за да не нарани *collum uteri*.

GYNALGIN® (ATC код: G01AF20) (Meda Pharma GmbH) – вагинални таблетки (оп. 10 бр.), съдържащи хлорквиналдол 100 mg и метронидазол 250 mg. ▲ Gynalgin действа бактерицидно, антимикотично и антипротозойно.

Показания: Колпити, причинени от *E. coli*, *St. albus*, *St. aureus*, ентерококи, ентеробактерии, *T. vaginalis*, гъбички.

Приложение: По 1 таблетка *per vaginam* вечер преди лягане в продължение на 10 дни. При трихомонасен колпит е необходима и орална антитрихомонасна терапия на партньора.

Нежелани реакции: Pruritus vaginae et vulvae. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препаратите.

METRONIDAZOLE – INN (ATC код: G01AF01)

● **Arlin®** (Dr. August Wolff) – филм-таблетки по 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Arlin Combipack®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – филм-таблетки по 250 mg (оп. 12 бр.), плюс вагинални таблетки по 100 mg (оп. 6 бр.). ● **Arlin Rapid®** (Dr. August Wolff GmbH & Co) – песари 1000 mg (оп. 2 бр.). ● **Flagyl®** (Санофи – Авентис България ЕООД) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.); песари 500 mg (оп. 10 бр.). ● **Trichomonacid®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. 20 бр.); вагинални таблетки 500 mg (оп. 10 бр.). ▲ Метронидазол потиска протеиновия синтез в микроорганизмите – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Demodex brevis*, облигатни анаероби (бактероиди, фузобактерии). Освен това има известен противовъзпалителен, антиексудативен и дермотопротективен ефект.

Показания: Трихомонасни и бактериални вагинити.

Приложение: За лечение на *трихомонаден колпит и/или уретрит* метронидазол се назначава орално и на двамата партньори в доза 250 mg/12 h в 6 последователни дни. На жените се предписва допълнително и по 1 вагинална таблетка от 500 mg или песар 1 път дневно в продължение на 10 дни. Препаратът не повлиява нормалната вагинална бактериална флора (*бактерии на Doederlein*), но може да активира латентна кандидоза, срещу която е неактивен.

Нежелани реакции: Локален еритем и парене, ксерозис. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към метронидазол, бременност и кърмене.

METRONIDAZOLE & MICONAZOLE (ATC код: G01AF20)

● **Klion D®** (Gedeon Richter PLC) – вагинални таблетки, съдържащи по 100 mg миконазол и метронидазол (оп. 10 бр.). ▲ Действа фунгистатично срещу *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и облигатни анаероби.

Показания: Локална терапия на колпити, предизвикани от *T. vaginalis* и/или кандиди.

Приложение: При *трихомонаден колпит* се въвежда дълбоко във влагалището по 1 таблетка Klion D на ден, вечер преди лягане. Преди въвеждане таблетките трябва да се навлажнят с вода. Курсът на лечение е 10 дни, като едновременно с това орално се приема метронидазол (500 mg/12 h). При недостатъчна ефективност локалната терапия може да продължи още 10 дни. При *кандидозен колпит* се провежда 10-дневен лечебен курс с Klion D-100 в доза 1 вагинална таблетка (предварително овлажнена) на ден, вечер преди лягане.

Нежелани реакции: Парене, сърбеж, раздразнение на влагалищната лигавица; гадене, диария, коликообразни абдоминални болки; обрив, уртикария. **Противопоказания:** Първи гестационен триместър, повишена чувствителност към съставките на Klion D.

MICONAZOLE – INN (ATC код: G01AF04)

● **Gyno-Daktarin®** (Johnson & Johnson d.o.o.) – вагинални капсули 400 mg (оп. 3 бр.). За локална терапия на вулвовагинална кандидоза и суперинфекции, причинени от Грам-положителни бактерии. Всяка вечер 1 вагинална капсула се поставя дълбоко във влагалището в продължение на 3 последователни дни.

G01AX) Други антиинфекциозни лекарства и антисептици

1. Лекарствени продукти

ACICLOVIR (вж. гл. D06BB)

GYNOFLOR® (АТС код: G01AX14) (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – вагинални таблетки, съдържащи шамове от *Lactobacillus acidophilus* от минимум 100 млн. колонии образувачи единици и 30 mcg естриол (оп. по 6 и 12 бр.).

Показания: За възстановяване на вагиналната *Lactobacillus*-микрофлора след локално и/или системно лечение с противомикробни или противовъзпалителни лекарства; допълнителна терапия на атрофичен колпит поради липса на естрогени при жени в менопауза; бактериална вагиноза или кандидоза.

Приложение: При *вагинален флуор* Gynoflor се предписва по 1 вагинална таблетка вечер преди лягане в продължение на 6 до 12 дни. Вагиналната апликация се прекратява по време на менструации и след това се подновява. При *атрофичен колпит или постменопаузално* течение препоръчителната начална ДД е 1 вагинална таблетка за първата седмица на лечението. После се преминава а ПД от 1 до 2 таблетки на ден. Ако вагиналната лигавица е много суха, таблетката може да се намочи с вода преди поставяне.

Противопоказания: Carcinoma glandulae mammae, миома uteri, бременност; ендометриози, чернодробни и бъбречни заболявания, тромбоемболия, тромбоза, порфирия.

NIFURATEL – INN (АТС код: G01AX05)

● **Macmiror®** (Polichem S.A.) – таблетки 200 mg (оп. 20 бр.). ▲ Освен антимикотичен ефект нифурател притежава още антибактериален и антипротозоен ефект.

Показания: Вулвовагинити (причинени от *T. vaginalis*, *C. albicans* и други микроорганизми), уретрити, чревни форми на амевна дизентерия и ламблиаза.

Приложение: (1) При *вулвовагинит* препаратът се приема орално по 200 mg/8 h след хранене в продължение на 7 дни. Необходимо е сексуално въздържане, както и едновременно лечение на партньора. (2) При *уроинфекции* у възрастни се провежда лечение с 200 до 400 mg/8 h нифурател в продължение на 10 до 14 дни. При необходимост лечението може безопасно да продължи по-дълго и/или след пауза да се повтори. ДД за деца е от 10 до 20 mg/kg, разделена на три приема. (3) При *чревна амебиаза* у възрастни терапията продължава 10 дни, като препаратът се прилага по 400 mg/12 h. ДД за деца е 10 mg/kg, разделена на три приема през 8 h. (4) Лечението на *чревна форма на ламблиаза* у възрастни се провежда с 400 mg нифурател, приеман през 8 до 12 h в продължение на 7 дни. ДД за деца е 15 mg/kg, разделена в два приема.

Нежелани реакции: Стомашен дискомфорт. Алкохолът увеличава случаите на стомашен дискомфорт.
Противопоказания: Свръхчувствителност към нифурател.

NIFURATEL & NYSTATIN (АТС код: G01AX00)

● **Macmiror complex®** (Polichem S.A.) – вагинални капсули, съдържащи нифурател 500 mg и нистатин 200 000 IU (оп. 12 бр.); вагинален крем, съдържащ в 1 g: нифурател – 500 mg и нистатин – 200 000 IU в туби (оп. 1 бр. с апликатор-спринцовка). ▲ Нифурател е синтетичен химиотерапевтик със значителна трихомонацидна, антимикотична и антибактериална активност. Нистатин е антибиотик с висока ефективност при микози, предизвикани от *C. albicans*.

Показания: *Поливалентна терапия на вулвовагинити, причинени от трихомонаси, кандиди и бактерии.*

Приложение: По 1 свещичка вечер дълбоко в горната част на влагалището в продължение на 10–12 дни.

Противопоказания: Свръхчувствителност към съставките на препарата, сексуални контакти.

POLICRESULEN – INN (АТС кодове: D08AE02 и G01AX03)

● **Vagothy®** (Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint-Stock Co.) (*не е в наличност*) – разтвор 36% във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ▲ Поликресулен е полимер на хидроксиметилбензенсулфонова киселина с формалдехид с бактерициден, фунгициден и трихомонациден ефект, свързани с *висока киселинност* (pH 0,6). Той нормализира бактериалната влагалищна флора. Ускорява регенерацията на епителните клетки. Притежава локален съдосвивач и хемостатичен ефект.

Показания: Ерозии на вагиналната част на *collum uteri*, *fluor vaginalis*, вагинити (причинени от *T. vaginalis*, *C. albicans* и др.), *condyloma acuminatum*; бактериални и трихомонадни инфекции на уретерите и уретрата; цистит; стоматити; орофарингеална кандидоза; след зъбна екстракция; варикозни язви на подбедрицата; изгаряния III степен.

Приложение: (1) При *ерозии на collum uteri* напоен с препарата тампон се поставя върху ерозията за 3 min. Процедурата се извършва 2–3 пъти седмично. (2) За лечение на *вагинити* 10–15 ml от разтвора се разреждат в 1000 ml вода и със спринцовка се правят промивки на влагалището. Вагиналните таблетки се прилагат по 1 вечер. (3) За лечение на *варикозни язви и изгаряния* 10–15 ml от разтвора се разреждат в 1000 ml вода. С получения разреден разтвор се напоява пласт от марли, които се поставят върху засегнатия участък. (4) При *стоматити* върху лигавицата на устната кухина се поставя тампон, напоен с разтвора. (5) За *предизвикване на кръвоспиране* напоеният с разтвора тампон се задържа върху мястото на кръвене 2–3 min.

Нежелани реакции: Алергични прояви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към поликресулен.

BETADINE® (вж. гл. D08AG – POVIDONE-IODINE)

2. Фитопродукти, представляващи ХД

CYSTAT® (Мирта Медикус) – капсули (оп. бр.). ХД. В 1 капсула има: екстракти от *червена боровинка* 100 mg и бяла бреза 100 mg, стрък от златна пръчица 70 mg, янтарна киселина 100 mg, магнезиев оксид 50 mg, рибофлавин 2.5 mg и пиридоксин 7.5 mg. Допринася за доброто функциониране на отделителната система. На възрастни се препоръчва в доза 1 капсула от 1 до 3 пъти на ден. Противопоказан при малки деца, бременност, кърмене.

FEMINELLA UROFORTE® (CSC) – филмирани таблетки (30 бр.); сироп 120 ml в бутилка оп. 1 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка или в 15 ml сироп 120 mg *стандартизиран екстракт от червена боровинка* (еквивалентни на 36 mg проантоцианиди), 60 mg аскорбинова киселина и 10 mg токоферол. Допринася за поддържане здравословното състояние на уринарния тракт. Притежава известна антиоксидантна активност. Приема се по 1 таблетка (= 15 ml сироп) на ден с малко течност в продължение на 10 до 30 дни.

NEORENAL® (Neopharm) – таблетки 330 mg (оп. 30 бр.), съдържащи стандартизиран *сух екстракт от листата на бяла бреза*. Представява ХД, чийто активни принципи са биофлавоноиди, тетрациклични тритерпени, танини, калиев нитрат. Използва се като помощно средство при нефролитиаза, цистит, уретрит, пиелонефрит, подагра, холецистит. Приема се по 1 таблетка 3 пъти на ден.

URINAL® (Walmark) – капсули 200 mg (оп. по 30 и 60 бр.). МИ, съдържащо в 1 капсула 200 mg *сух екстракт от плодовете на боровинки от вида Vaccinium macrocarpon*. Urinal се използва като помощно средство (в комбинация с АБС) при неусложнени инфекции на пикочния мехур и уретрата в доза 200 mg 5 или 6 пъти на ден. С профилактична цел се назначава по 1–2 капсули на ден.

URINAL AKUT® (Walmark) – таблетки 36 mg (оп. 10 бр.). МИ, съдържащо 36 mg проантоцианидини, изолирани от плодовете на специален вид *червена боровинка (Vaccinium macrocarpon, растяща в САЩ)*. Проантоцианидините облекчават неприятните симптоми и оказват благотворно влияние върху уринарния тракт. Те намаляват прикрепането на *E. coli* върху мукозата на пикочния мехур и уретрата. При остри състояния с фебрилитет е необходима консултация с лекар. Urinal Akut може да се използва в комбинация с АБС. Той се приема в ДД 2 таблетки (в 1 или 2 приема).

UROCOMFORT® („Екофарм Груп“ АД) – капсули (оп. 60 бр.), съдържащи по 600 mg екстракт от *червена американска боровинка*, 100 mg D-маноза и 100 mg екстракт от коприва. ХД, използвана при уроинфекции – профилактично (самостоятелно) или в комбинация с АБС. Приема се по 1 капсула 2 пъти на ден в продължение на 3 мес.

UROSTAB® (Адифарм) – капсули (оп. 30 бр.), съдържащи по 60 mg *сух екстракт от корени на магданоз*, 60 mg *сух екстракт от листа на бреза*, 10 mg *сух екстракт от цветовете на лайка*, 30 mg *сух екстракт от листа на червена боровинка*, 80 mg изсушени бобови шушулки, 20 mg натриев цитрат и 20 mg калиев цитрат. Представява ХД, допринасяща за поддържане на НБФ. Приема се 1 капсула на ден.

G02 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ГИНЕКОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

G02A Утероактивни средства

G02AB Ergot алкалоиди и техни производни

METHYLERGOMETRINE – INN (АТС код: G02AB01)

● **Methergin®** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки 0,125 mg (оп. 30 бр.); инжекционен разтвор 0,2 mg/1 ml (оп. 100 бр.). ▲ Метилергометринът е полусинтетично производно на ергометрина, в сравнение с който е по-малко токсичен. Той има добра чревна резорбция. Утеротоничният му ефект се проявява 10 min след орално приложение, 7 min след i.m. инжектиране и 40 s след i.v. въвеждане. Бременната матка е по-чувствителна към препаратата, който в терапевтични (респ. ниски) дози увеличава силата и/или честотата на нейните контракции. Има също утерохемостатичен ефект.

Показания: Маточни кръвотечения след нормално раждане, *sectio caesarea*, аборт или след други гинекологични операции; менорагии, метрорагии; *atonia uteri, subinvolutio uteri*; за намаляване на кръвозагубата в плацентарния период; стимулиране на инволюцията на матката след аборт.

Рискова категория за бременност: Х.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: При *subinvolutio uteri*, задръжка на лохии и дисфункционални маточни кръвотечения метилергометрин се предписва орално в доза 10–20 k, респ. 1–2 таблетки 2–3 пъти на ден. Мускулно или бавно венозно той се инжектира в дози не по-големи от 0,2 mg. За предотвратяване на кръвозагубата по време на плацентарния период се прави *метергинова профилактика*, при която продуктът се въвежда много бавно венозно в доза 0,1–0,2 mg. При цезарово сечение след екстракцията на плода метилергометрин се прилага самостоятелно или в комбинация с окситоцин (5–10 UI i.v.).

НЛР при предозиране: Гадене, повръщане, абдоминални болки, световъртеж, главоболие, хипертензия, диспнея, сърцебиене, ретростернална болка. **Противопоказания:** Бременност, I и II период на раждането (поради риск от асфиксия на плода), миомадоза на матката, ювенилни маточни кръвотечения (поради незрелост на миометриума), АХ, епилепсия, еклампсия, ИБС, тежки УБФ и черния дроб.

G02AD Простагландини

CARBOPROST TROMETHAMINE – INN (АТС код: G02AD04)

● **Prostin/15M[®]** (Pfizer Europe MA EEIG) – инжекционен разтвор 0,25 mg/1 ml в стъклена ампула (оп. 1 бр.).
▲ Carboprost съдържа **PGF_{2α}**. При i.m. инжектиране той има утерокинетичен ефект върху бременна матка, независимо от срока на бременността. В постпарталния период карбопрост действа утерохемостатично и осигурява кръвоспиране в мястото на залавяне на плацентата. Продуктът контрахира също гладката мускулатура на СЧТ (може да предизвика тразнаторно повръщане и/или диария) и периферните кръвоносни съдове (в по-високи дози увеличава артериалното налягане). Освен това повишава т.т. и има транзиторен бронхоспастичен ефект.

Показания: а) Прекратяване на бременност в периода между 13-ата и 20-ата гестационна седмица; б) преждевременно разкъсване на околоплодните мембрани при използване на инвазивни вътрематочни методи, а също при недостатъчна или липсваща родилна дейност; в) руптура на мембраните при наличие на предлежащ плод и липса на адекватна родилна активност; г) силно постпартално кръвотечение поради маточна атония, резистентна на стандартните лечебни методи (венозна окситоцинова инфузия, масаж на матката).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Годен за употреба е продукт без утайка и промяна на цвета на разтвора. За предизвикване на аборт или раждане началната доза е 250 mcg карбопрост (= 1 ml Prostin) дълбоко мускулно. Използва се еднокубикова спринцовка. При необходимост същата доза може да се повтори няколко пъти през интервали от 1,5–3,5 h. Ако въпреки това маточните контракции са неадекватни, Prostin/15M може да бъде приложен в доза 500 mcg. Максималната доза на приложения по време на цялото лечение Carboprost tromethamine е 12 mg, а максималната продължителност на лечение по показания е 48 h. За овладяване на тежко рефрактерно на други методи на лечение следродилно кръвотечение началната доза Prostin е 250 mcg i.m. Тази доза води до терапевтичен ефект в 73% от случаите. При необходимост продуктът може да се приложи още няколко пъти през интервали от 15–90 min в общо количество, непревишаващо 2 mg.

Нежелани реакции: Транзиторни (предотвратими чрез премедикация с антиеметични и антидиарични средства) – повдигане, повръщане, диария; повишаване на т.т.; послеродова инфекция и треска (свързана със задържани части от плацентата); ендометрит; кашлица; пристъп от бронхиална астма; диспнея; главоболие; хълцане; миалгия, епигастралгия, болки в областта на матката, гърба, гръдния кош, очите; разстройство на съня; шум в ушите; световъртеж; диплопия; ксеростомия; промяна във вкуса; хипертензия, тахикардия; сърцебиене; раздразнителност; хематемеза; епистаксис; рядко – ruptura uteri, перфорация на задната част на collum uteri, асистолия. **Противопоказание:** *Абсолютни* – свръхчувствителност към карбопрост, остри възпалителни тазови заболявания, изострен язвен колит; тежки сърдечни, белодробни, бъбречни и чернодробни заболявания; извънболнично приложение на продукта. *Относителни* (изискващи повишено внимание) – сърповидно-клетъчна анемия, жълтеница, ЗД, еклампсия, предшествващи операции на матката (цезарово сечение, енуклеация на миома); артериално налягане $\geq 160/100$ mm Hg; глаукома, епилепсия, комедикация с други утерокинетични лекарства.

DINOPROSTONE – INN (АТС код: G02AD02)

● **Prepidil[®]** (Pfizer Europe MA EEIG) – *ендоцервикален гел* 3 g, съдържащ 0,5 mg динопростон в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Prostin E₂[®]** (Pfizer Europe MA EEIG) – вагинални таблетки 3 mg (оп. 4 бр.).
▲ Динопростон съдържа **PGE₂**. При ендоцервикално приложение предизвиква преиндукционно омекване (узряване на маточната шийка) у пациентки с ригидност на collum uteri и забавено разкритие. Приложен системно, има мощен утерокинетичен ефект, съчетан с разширяване на cervix uteri. Той притежава също гастродуоденотективна активност (подобрява кръвооросването, стимулира секрецията на стомашен и дуоденален мукос, потиска стомашната секреция).

Показания: Вагиналните таблетки от 3 mg се прилагат за индукция на раждане на пациентки с достатъчно узряла маточна шийка.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: *Вагиналният гел* се въвежда ендоцервикално за омекване, изглаждане и разкритие на маточната шийка при пациентки с ригидна шийка в първия етап на раждането преди другите конвенционални методи за индукция. Преди употреба се затопля до стайна температура. Пациентката трябва да е в литотомна позиция и с поставен спекулум за откриване на цервикалния вход, като дълбочината на цервикалния канал се уточнява палпаторно. С помощта на приложения към опаковката катетър цялото съдържание на спринцовката (= 0,5 mg динопростон), се изтласква бавно в цервикалния канал непосредствено под вътрешния цервикален отвор. В края на тази процедура едновременно с изтласкването на гела катетърът се изтегля бавно. Ако след неговото изваждане гелът започне да изтича през външния цервикален отвор, катетърът трябва да се въведе отново в цервикалния канал и манипулацията се повтаря до въвеждането на цялото количество гел. След приложение на гела пациентката лежи по гръб 10–15 min, за да се намали неговото изтичане. Гелът не трябва да се прилага над вътрешния цервикален отвор, защото екстраамниотичното му попадане може да предизвика маточна хиперстимулация. *Вагиналните таблетки* от 3 mg се прилагат за индукция на раждане при пациентки с достатъчно узряла шийка на матката. Преди въвеждане те се потапят във вода или физиологичен разтвор. Отначало се въвежда една таблетка (3 mg) високо в задния свод на влагалището. При отсъствие на родилна активност след 6 до 8 h се поставя втора таблетка. МДД е 6 mg динопростон (= 2 вагинални таблетки). Същата процедура може да се повтори на другия ден. Ако след 48 h раждането все още не е започнало, трябва да се приложи алтернативен индукционен метод. По време на раждане е необходимо постоянно да се мониторира сърдечната честота на плода и маточната активност чрез кардиотокография.

Нежелани реакции: *От страна на плода* – промяна в сърдечния ритъм, дистрес, асфиксия. *От страна на майката* – повишаване на маточния тонус, тетанични маточни съкращения, повдигане, повръщане, диария, главоболие, топли вълни към главата, световъртеж, еритем, треска, повишение на т.т., левкоцитоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към динопростон, комедикация с други утерокинетичи, извънболнично приложение на динопростон. При използване за *индукция на раждането при доносена бременност* продуктът е противопоказан при данни за цезарово сечение и/или големи маточни операции в миналото, висока степен на несъответствие между размерите на таза и главичката на плода, тежки и/или травматични раждания в миналото, анамnestични данни пелвиоперитонит или за ≥6 доносени бременности, предшестващ дистрес или аномалии в положението на плода.

MISOPROSTOL – INN (АТС код: G02AD06)

● **Misodel**[®] (Ferring GmbH) – вагинална лекарстводоставяща система 200 mcg с контролирано освобождаване (оп. по 1 и 5 бр.). ● **MisoOne**[®] (Exelgyn) – орални таблетки 400 mcg (оп. по 1, 4, 16 и 40 бр.). ● **Торогуне**[®] (Exelgyn) – орални таблетки 400 mcg (оп. по 1, 4, 16 и 40 бр.). ● **Cytotec**^{*} (BAN). ▲ *Misopostol* е синтетичен аналог на PGE₁, притежаващ утеротонична активност. Той предизвиква контракции на миометриума и релаксира маточната шийка, като улеснява разтварянето на collum uteri и изхърлянето на ембриона. Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel е с контролирано освобождаване (7 mcg мизопропростол/час) в продължение на 24 h. През това време пациентката трябва да е хоспитализирана и внимателно наблюдавана.

Показания: (1) Пероралните таблетки MisoOne и Торогуне са показани за медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност, съчетано с предшестващо употреба на мифепристон, до 49 дни от аменореята. *Мифепристон и мизопропростол могат да бъдат предписвани от специалист и прилагани само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответната държава.* (2) Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel се използва *вместо оралното приемане на мизопропростол* за предизвикване на раждане при жени с неряла маточна шийка от 36-ата гестационна седмица (в случай, че раждането е показано).

Приложение: (1) Мизопропростол се прилага перорално в доза не по-висока от 400 mcg в интервала от 36-ия до 48-ия час след предшестващо приложение на 600 mg мифепристон. В случай на повръщане в първите 30 min след приема на мизопропростол се препоръчва прием на нова таблетка от 400 mcg. (2) Максималната препоръчителна доза Misodel е 200 mcg (= 1 вагинална лекарстводоставяща система). Ако Misodel е изпаднал, той не трябва да се заменя с нова доза. Вагиналната лекарстводоставяща система Misodel трябва да се отстрани в началото на активното раждане, ако маточните контракции са удължени или прекомерни, при данни за излагане на плода на риск или ако са минали 24 h от поставянето му. В случай на последващо прилагане на окситоцин е нужно да се изчака поне 30 min след премахване на Misodel. *Безопасността от използването на мизопропростол при бременни под 18 г. не е изяснена!*

Противопоказания: Сръхчувствителност към мизопропростол, непотвърдена ехографски или с биотестове бременност, съмнение за ектопична бременност, бременност на повече от 49 дни от аменореята, противопоказания за приложение на мифепристон.

G02A Хормонални контрацептиви за системно приложение

G02AC Прогестогени (прогестини)

MIRENA[®] (АТС код: G03AC03) (Bayer Oy) – *вътрематочна контрацептивна система, освобождаваща levonorgestrel с начална скорост на отделяне 20 mcg/24 h. Общото количество levonorgestrel в системата е 52 mg (оп. 1 бр.).* ▲ Представлява синтетичен гестаген, производно на 19-норгестостерона. Проявява *по-силен гестагенен ефект от прогестерона*. Потиска обусловената от естрогени промяна в цервикалната слуз и затруднява движението на сперматозоидите.

Показания: За получаване на продължителна хормонална контрацепция.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: *Mirena* се поставя от лекар-гинеколог. Първоначалната скорост, с която спиралата освобождава левоноргестрел в кухината на матката, е 20 mcg/24 h, а средната скорост е 14 mcg/24 h в продължение на 5 г. Контрацептивният ефект на *Mirena* продължава 5 г. След отстраняване на спиралата детеродната способност на жените се възстановява след около 6 мес.

Нежелани реакции: Главоболие, акне, повдигане, набъбване на млечните жлези, аменорея, олигоменорея, дисменорея, много рядко – извънматочна бременност..

G02B Контрацептиви за локално приложение

G02BA Вътрематочни контрацептивни системи

JAYDESS[®] (АТС код: G02BA03) (Bayer Pharma AG) – *вътрематочна лекарстводоставяща система, съдържаща 13.5 mg левоноргестрел*. Осигурява контрацепция в продължение на 3 г. Продуктът се поставя в маточната кухина в първите седем дни от началото на менструацията. Процедурата се извършва от гинеколог с опит, преминал съответно обучение. В пuerпериума процедурата се отлага до настъпване на пълна маточна инволюция, но не по-рано от 6 седмици след раждането. В случай на трудно поставяне, нетипично силни болки или кървене по време на поставянето или след това, трябва да се направи физикален преглед и ехография за изключване на перфорация.

G02BB Интравагинални контрацептиви

1. Интравагинални хормонални контрацептивни системи

NUVARING® (АТС код: G02BB01) (N.V. Organon) – вагинална лекарстводоставяща система, представляваща пръстен с външен диаметър 54 mm и напречен диаметър 4 mm, в сашета (оп. по 1 и 3 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C в продължение на 36 мес. Продуктът се поставя не по-късно от 4 мес. от датата на отпускане (но при всички случаи преди изтичане срока на годност). ▼ NuvaRing съдържа 11.7 mg етоногестрел и 2.7 mg етинилестрадиол. Всеки пръстен освобождава в продължение на 21 дни средно по 120 mcg/24 h етоногестрел и 15 mcg/24 h етинилестрадиол, които се абсорбират *per vaginam*.

Приложение: Пръстенът се поставя в първия ден от естествения цикъл след като жената бъде обучена от лекаря (тя обикновено трябва да е в изправено положение, с вдигнат карак, в клекнало или легнало положение). Ако пръстенът бъде поставен в интервала между 2-ия и 5-ия ден от началото на цикъла, в първите 7 дни следва да се използва бариерен контрацептивен метод. Точното вагинално позициониране на NuvaRing не оказва ефект върху неговото контрацептивно действие. След като е поставен, NuvaRing остава 3 седмици във влагалището. Жената трябва редовно да проверява наличието на пръстена. След 3-седмично приложение пръстенът NuvaRing трябва да се извади в същия ден и час от седмицата, в който е бил поставен. Следва интервал от 1 седмица без пръстен, след което във влагалището се поставя нов пръстен, който остава там в продължение на нови 21 дни. Използваният пръстен се поставя в оригиналното саше и се изхвърля (като се пази далеч от достъп до деца или домашни любимци). Менструалното кръвотечение започва 2 до 3 дни след изваждането на пръстена и е възможно да не е приключи напълно преди поставяне на следващия пръстен. Ако NuvaRing случайно изпадне извън влагалището, той може да се изплакне със студена до хладка (но не гореща) вода и незабавно да бъде поставен отново. Ако пръстенът е изпаднал за по-малко от 180 min, неговата контрацептивна активност не е намалена.

Противопоказания: Анамнеза за панкреатит, тежко чернодробно заболяване (вкл. тумори), белодробна емболия, артериална или венозна тромбоза; влагалищно кървене с неустановена причина; хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела; дефицит на антитромбин III, протеин С или протеин S; свръхчувствителност към съставките.

2. Спермицидни интравагинални прекоитални контрацептиви

BENZALKONIUM CHLORIDE – INN (АТС кодове: D08AJ01 и G02BB00)

● **Pharmatex®** (Laboratoire Innotech International) – вагинални капсули 18,9 mg (оп. 6 бр.); песари 18,9 mg (оп. 10 бр.); вагинални таблетки 20 mg (оп. 12 бр.); вагинален крем 1,2% 72 g (оп. 1 бр. плюс дозиращ апликатор). ▲ Бензалкониевият хлорид е кватернерен амониев антисептик от групата на ПАВ. Той разрушава мембраната на сперматозоидите и нарушава тяхната оплодителна способност. *In vitro* повлиява *N. gonorrhoeae*, хламидии, *T. vaginalis*, *S. aureus*, *H. simplex* – тип 2. Употребата на Pharmatex по време на бременност е безопасна. Не преминава в системното кръвообращение и кърмата.

Приложение: Бензалкониевият хлорид не се резорбира. Прилага се *per vaginam*. Вагиналните песари се поставят не по-късно от 5 min преди половия акт и спермицидният им ефект се проявява бързо продължава около 4 h. Вагиналните таблетки и капсули се поставят дълбоко във влагалището 10 min преди акта. Ефектът им продължава 3 h. Вагиналният крем се прилага с помощта на апликатор-дозатор непосредствено преди акта. Спермицидният му ефект се проявява веднага и продължава 10 h. **Нежелани реакции:** Рядко – локални алергични явления.

NONOXINOL – INN (АТС код: G02BB02)

● **Patentex oval® N** (Merz Pharma GmbH & Co.KGaA) – песари 5 mg (оп. по 6 и 12 бр.). ▲ Представлява ПАВ. Намалява повърхностното напрежение на липидните мембрани на сперматозоидите и потиска тяхната подвижност. Контрацептивната сигурност на ноноксинол може да се повиши чрез използване на мъжки презерватив. Ноноксинол не повлиява вагиналия и цервикален епител, а също и вагиналната микрофлора. Той предизвиква фрагментация, намаляване на подвижността и смърт на сперматозоидите.

Показания: Предпазване от нежелана бременност.

Приложение: Препаратът се поставя дълбоко във влагалището от 10 до 15 min преди полов контакт. Неговият контрацептивен ефект продължава около 2 h. При използване на ноноксинолови препарати трябва да се спазват следните основни правила: ① След въвеждане на ноноксинол се изчакава 10 min. Ако половият акт не се състои в продължение на следващите 2 h, лекарственият продукт се прилага повторно и се изчакава 10 min. ② При повторен сексуален контакт препаратът се прилага отново всеки следващ път. ③ Вагинални промивки или обмивания са възможни най-рано 6 h след последното приложение на препарата.

Нежелани реакции: Зачервяване, сърбеж или парене във влагалището с краткотраен характер. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или някоя от съставките му.

G02C Други гинекологични лекарства

G02CA Бета-2-адреномиметици, токолитици

FENOTEROL – INN (АТС код: G02CA03)

● **Partusisten*** (Boehringer Ingelheim International GmbH) – концентриран разтвор за инфузия в ампули 0,5 mg/10 ml (оп. 5 бр.); таблетки 5 mg (оп. 100 бр.). ▲ Фенотерол е селективен агонист на β_2 -адренорецепторите с токолитичен и бронходилатиращ ефект.

Показания: Потискане на преждевременно раждане в интервала между 20-ата и 37-ата гестационна седмица, респ. докато белият дроб на плода достигне функционална зрялост; предизвикване на маточна релаксация в случаите на екстернална версия на плода от задно до главично предлежание; бронхиална астма.

Приложение: За предизвикване на *токолиза* отначало се инфузира i.v. капково в доза от 0,5 до 3 mcg/min. Инфузионният разтвор се получава *ex tempore* като 1 mg фенотерол се разрежда до 25 ml с 5% глюкоза или левулоза. Полученият разтвор се перфузира с инфузионна помпа. В 10 κ (= 0,5 ml) от инфузионния разтвор има 20 mcg фенотерол. За разреждане на фенотерола не трябва да се използва физиологичен разтвор поради съдържанието на натрий. Ако не се използва инфузионна помпа, препаратът се въвежда венозно капково, но в този случай 0,5 mg фенотерол (= 1 ампула) се разрежда с 250 ml 5 % глюкоза или левулоза. В така приготвения разтвор 20 κ (= 1 ml) съдържа 2 mcg субстанция. Поносимостта към фенотерол е по-голяма, ако в началото на лечението той се влива в по-ниски дози, които постепенно нарастват до достигане на оптималната доза. При получаване на задоволителен ефект инфузията се прекратява и се преминава към орална терапия – 5 mg през 3–6 h. Първата таблетка трябва да се приеме 15–30 min преди края на венозната инфузия.

Нежелани реакции: Фин тремор на пръстите, безпокойство, палпитации, тахикардия от страна на майката, понижаване на диастоличното артериално налягане, главоболие, гадене, повръщане, преходно намаляване на диурезата и отоци; хипергликемия, тахикардия, ангинозни болки, камерна екстрасистолия, увеличение на плазмените нива на трансаминазите, потискане на чревната перисталтика; ацидоза у плода. При орално лечение с фенотерол в продължение на повече от 2 мес. в ДД 30 mg, или повече от 1 инфузия седмично, може да се забави развитието на феталния бял дроб. Затова е необходимо регулярно мониториране на развитието на белия дроб на плода. Мониториране е нужно при комедикация на фенотерол с ГКС (поради риск от развитие на белодробен оток у майката) и отоци. **Противопоказания:** Тиреотоксикоза, тежко чернодробно или бъбречно заболяване, амниотична инфекция, некомпенсиран ЗД, руптура или предлежание на плацентата, хипокалиемия, ехографски данни за тежки фетални малформации; тахикардии, миокардит, дефект на митралната клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, синдром на WPW, компресия на долната празна вена, пресен миокарден инфаркт; комедикация с верапамил, адреномиметици, неселективни бета-блокери, инхибитори на простагландиновия биосинтез или с лекарства, съдържащи калций, витамин D или дихидротахистерол, повишена чувствителност към фенотерол.

HEXOPRENALINE SULFATE – INN (АТС код: G02CA00)

● **Gynipral®** (Nycomed Austria GmbH) – инжекционен разтвор с концентрация 0,01 mg/2 ml и 0,025 mg/5 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); таблетки по 0,5 mg (оп. по 20 бр.). ▲ Хексопrenalин е β -адреномиметик с бронходилатиращ, токолитичен, съдоразширяващ и хипергликемичен ефект. Съотношението на β_1 - към β_2 -адреномиметичната активност на препарата е 1:5. След р.о. приемане ефектите му достигат максимум след 1–2 h и продължават около 4 h.

Показания: Предизвикване на токолиза.

Приложение: За поддържане на продължителен *токолитичен ефект* препаратът се инфузира венозно с перфузионна помпа с капацитет 50 ml. По време на утерорелаксиращата терапия общият обем приети течности (парентерално и орално) не трябва да превишава 1500 ml/24 h. Контролират се пулсът и артериалното налягане на майката, а при болни от ЗД и кръвната захар, като при необходимост дозите на инсулина се повишават. Следи се също сърдечната честота на фетуса. Токолитичната терапия започва с *венозно инжектиране* в продължение на 5–10 min на 10 mcg хексопrenalин, предварително разреден с 10–20 ml физиологичен разтвор. За поддържане на ефекта се продължава с *венозна инфузия*, като 150 mcg субстанция се разреждат в 50 ml физиологичен разтвор. За получаване на *остра или масирана токолиза* препаратът се инфузира със скорост 0,3 mcg/min (= 6 ml/h). Ако липсва перфузионна помпа, той се въвежда венозно капково, като 0,1 mg субстанция се разреждат с 500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Полученият разтвор се въвежда със скорост 30 κ/min (= 0,3 mcg/min). МДД хексопrenalин, приложена чрез венозна инфузия за получаване на масирана токолиза, е 0,43 mg. За получаване на *продължителна токолиза* след началното бавно венозно въвеждане на 10 mcg хексопrenalин се продължава с венозна инфузия със скорост 0,075 mcg/min и продължителност от 6 до 12 h. След потискане на маточните контракции инфузията продължава с постепенно намаляващи дози до настъпване на пълна липса на контракции в продължение на 48 h. МДД хексопrenalин, прилагана чрез венозна инфузия за получаване на продължителна токолиза, е 0,11 mg. *Оралната терапия* с препарата започва 2 до 3 h преди прекъсване на венозната инфузия. Началната орална доза хексопrenalин е 0,5 mg/3 h, а ПД е 0,5 mg през 4–6 h. МДД хексопrenalин орално е 4 mg. Оралната терапия продължава до 14 дни.

Взаимодействия: Бета-блокерите частично или напълно премахват хексопrenalиновата токолиза, а фосфодиестеразните инхибитори кофеин, теобромин и аминофилин го усилват. Хексопrenalин намалява хипергликемичния ефект на ГКС.

Нежелани реакции: Главоболие, тремор, изпотвяване, световъртеж; повръщане; палпитации, тахикардия, понижаване на диастоличното артериално налягане, камерни екстрасистолии, ангинозни болки; хипергликемия (предимно при бременни жени със ЗД); намаляване на диурезата в началото на лечението и отоци; транзиторно понижаване на серумния калций и трансаминазите; потискане на чревната перисталтика с развитие на атония в единични случаи. При *предозиране* на хексопrenalин като антидот може да се използва неселективен бета-блокери. **Противопоказания:** Глаукома, тахикардии, миокардит, дефекти на митралната клапа, идиопатична хипертрофична аортна стеноза, тиреотоксикоза, тежки чернодробни и/или бъбречни увреждания, *ablatio placentae*, вътрематочна

инфекция; свръхчувствителност към хексопrenalин или някое от помощните вещества на препарата (натриев дисулфит и EDTA при ампулите или магнезиев стеарат, глицерин и лактулоза при таблетките).

G02CB Пролактинови инхибитори

AGNI CASTI FRUCTUS (вж. гл. G02CX)

BROMOCRIPTINE – INN (АТС кодове: G02CB01 и N04BC01)

● **Bromocriptine Sopharma**[®] (Софарма АД) – таблетки 2.5 mg (оп. по 30 и 50 бр.). ● **Medocriptine Medochemie**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки 2.5 mg (оп. 30 бр.). Съдържа Bromocriptini mesylas. ▼ Бромокриптин е *полусинтетичен ерготаминов дериват* с 90% чревна резорбция и СПП 90–96%. Той има $t_{1/2\alpha}$ от 6 до 8 h и $t_{1/2\beta}$ 50 h. По-голямата част от приложената доза претърпява чернодробен метаболизъм. С урината в непроменен вид се екскретира 2–6%. ▲ Бромокриптин е агонист главно на D₂-допаминергичните рецептори, но стимулира също 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-рецепторите. Той инхибира пролактиновата секреция и потиска лактацията. Облекчава симптомите на паркинсонова болест чрез пряко стимулиране на D₂-рецепторите в corpus striatum.

Показания: Хиперпролактинемия (водеща до развитие на хипогонадизъм у двата пола и предизвикваща в 10% от случаите вторична аменорея); галакторея (със или без аменорея) – след раждане, идиопатична, туморна, предизвикана от антипсихотици или хормонални контрацептиви; намалено либидо и импотентност у двата пола; за предотвратяване или потискане на лактацията в пуерпериума; за лечение на паркинсонизъм при резистентност или повишена чувствителност към леводопа; акромегалия (бромокриптинът понижава повишеното плазмено ниво на соматотропин).

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Бромокриптин се приема *орално преди хранене*. (1) При аменорея и галакторея, обусловени от хиперпролактинемия, той се назначава по 1.5–2.5 mg 2 до 3 пъти на ден. (2) За потискане на лактацията се приема в продължение на 14 дни по 2.5 mg сутрин и вечер. Ако 2–3 дни след спиране на препарата се появи слаба секреция, лечението трябва да продължи още 7 дни. (3) При *сексуални нарушения в двата пола, протичащи с хиперпролактинемия*, бромокриптин се прилага от 2.5 до 7.5 mg/12 h. Лактотрофните хипофизни аденоми в тези случаи намаляват размерите си. Фертилитетът и менструалните цикли се възстановяват след 2 до 6-месечно лечение. (4) При *предменструални оплаквания* препаратът се назначава по 1.25 mg/24 h, като се започва от 14-ия ден на цикъла. ДД се увеличава през няколко дни и до започване на менструацията достига 5 mg. (5) При *акромегалия* се започва с 2.5 mg/24 h бромокриптин и постепенно за период от 7 до 14 дни ДД достига 10 до 20 mg. Тя се разделя на 4 приема. (6) При *паркинсонова болест* лечението започва с 1.25 mg бромокриптин 2 пъти на ден. ДД се повишава постепенно с 2.5 mg през интервали от 14 до 28 дни до оптималната ДД, която се движи в границите на 10 до 30 mg. Тази ДД се разделя на три орални приема. При лечение с бромокриптин се подобрява фертилността и е възможно забременяване. За предпазване от бременност в този случай трябва да се използват механични контрацептиви. Ако бременност се развие и тя е желана, лечението с бромокриптин незабавно трябва да бъде спряно. При хипофизарен аденом следва да се избягва забременяване. Жени, които се лекуват с бромокриптин, трябва най-малко веднъж на 6 месеца да бъдат контролирани от гинеколог.

Нежелани реакции: Обриви, сърбеж, фоточувствителност; отпадналост, главоболие, безсъние, сомнолентност, световъртеж, невроза, дискинезии, дезориентация, халюцинации; ортостатична хипотония; ксеростомия, стоматит, анорексия, гадене и повръщане, епигастралгия, улцерации, кръвоизливи, запек/диария, метеоризъм, нарушения в чернодробните функции, жълтеница, хепатит; хематурия, протеинурия, интерстициален нефрит, хиперкалиемия, папиларна некроза, нефротичен синдром, БН; много рядко – апластична анемия, понижено ниво на хемоглобин и хематокрит, левкопения, еозинофилия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към бромокриптин, тежки форми на ИБС и/или периферни съдови заболявания, бременност.

CABERGOLINE – INN (АТС кодове: G02CB03 и N04BC06)

● **Cabaser**^{*} (Pfizer Enterprises SARL) – таблетки по 1 и 2 mg в стъклен флакон (оп. по 20 бр.). ● **Dostinex**[®] (Pfizer Enterprises SARL) – таблетки 0,5 mg (оп. по 2 и 8 бр.). ▼ Има добро тъканно разпределение особено в аденохипофизата, t_{max} 2–3 h, СПП 40–42% и $t_{1/2}$ 63–69 h. Метаболизира се в черния дроб. ▲ Каберголин е агонист на D₂-рецепторите в аденохипофизата с мощен и продължителен инхибиращ ефект върху пролактиновата секреция.

Показания: Хиперпролактинемия (идиопатична или дължаща се на аденохипофизарен аденом); като допълнително лечение на паркинсоновата болест.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Лечението започва с 0,25 mg/2 пъти в седмицата. В зависимост от серумните нива на пролактина дозата постепенно (през интервали от 4 седмици) може да се увеличи максимално до 1 mg/2 пъти седмично. След като се нормализират плазмените пролактинови нива, лечението с каберголин продължава с ПД в продължение на 6 мес. След това може да се спре приемането на препарата. Ако пролактиновите нива се повишат, се започва нов лечебен курс. В клинични условия карбеголин е прилаган до 24 мес. Препоръчителната терапевтична доза за пациенти със симптоми на болест на Паркинсон е 2 или 3 mg/kg. При УЧФ се използват по-ниски дози.

Взимодействия: При комедикация с АХЛ се засилва ефектът им. Допаминовите антагонисти (фенотиазини, бутирофенони, тиксантени, метоклопрамид) намаляват терапевтичната ефективност на каберголин.

Нежелани реакции: Главоболие, замаяност, гадене, астения, отпадналост, грипозни симптоми, периорбитален оток, периферни отоци, хипотензия, палпитации, световъртеж, депресия, сънливост, възбуда, намаляване на вниманието, нервност, акне, сърбеж, болки в гръдните жлези, дисменорея, запек, коремни болки, диспепсия,

ксеростомия, повръщане, диария, флатуленция, миалгия, артрагия, парестезии, нарушено зрение, ринит. **Противопоказания:** Неконтролирана АХ, свръхчувствителност към производни на Ergot алкалоидите; комедикация с допаминови антагонисти. Каберголинът не трябва да се използва за потискане на физиологичната лактация при жени, които кърмят, както и при пациенти с УЧФ. Каберголинът не трябва да се прилага на бременни жени с АХ. При двата пола пролактиновите плазмени нива трябва да се контролират ежемесечно, докато се нормализират.

QUINAGOLIDE – INN (АТС код: G02CB04)

● **Norprolac®** (Ferring GmbH) – таблетки 75 mcg (оп. 30 бр.); титриращи таблетки за начално лечение по 25 и 50 mcg (оп. по 3 бр.).

Показания: Хиперпролактинемия.

Приложение: За да се намалят НЛР (хипотензия, гадене, повръщане), терапията започва с 25 mcg кинаголайд дневно през първите 3 дни, последвани от 50 mcg през следващите 3 дни. ДД се приема вечер по време на хранене. При добра поносимост на 7-ия ден се преминава на ДД 75 mcg. Обикновено ПД варира от 75 до 150 mcg на ден.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките, тежко УЧФ или УБФ.

G02CC Противовъзпалителни лекарства

BENZYDAMINE – INN (АТС код: G02CC03)

● **Rosalgin®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – гранули 9.4 g, съдържащи по 500 mg бензидамин в сашета (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Rosalgin Easy®** (Анджелини Фарма България ЕООД) – вагинален разтвор 10% 140 ml в бутилки (оп. 5 бр.).

Показания: Вулвовагинит и цервиковагинит, вкл. след химио- илъчетерапия.

Приложение: Гранулите от 1 саше се разтварят в 500 ml вода, с която се правят вагинални промивки 1 до 2 пъти на ден. Вместо гранулите за промивки може да се използва готовия разтвор (по 140 ml 1 до 2 пъти на ден). Лечението продължава 10 дни.

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта.

G02CX Други гинекологични продукти

AGNI CASTI FRUCTUS – INN (АТС код: G02CX03)

● **Cyclodynon®** (Bionorica SE) – филм-таблетки 4 mg (оп. по 15, 30, 60 и 90 бр.). ● **Femicur N®** (Scharper & Brümmer; Севекс Фарма ООД) – капсули 4 mg (оп. 60 бр.). ● **Prefemin®** (Ewopharma Spol. S.r.o.) – филмирани таблетки 40 mg (оп. по 30 и 90 бр.). Водно-етаноловите екстракти от плодовете на *Vitex Agnus castus* (аврамово дърво) имат централен D₂-агонистичен ефект и задържат осовобождането на пролактин. Фитопродуктите повлияват благоприятно *предменструален синдром* (болки и напрежение в гърдите, главоболие, метеоризъм, отоци повишаване на т.м., раздразнителност, тревожност, нарушена концентрация на вниманието, променливо настроение), проявяващи се 7 до 10 дни преди менструация при 35–40% от жените в репродуктивна възраст. Предписват се по 1 таблетка или 1 капсула на ден. Лечението продължава поне 3 мес.

ATOSIBAN – INN (АТС код: G02CX01)

● **Tractocile®** (Ferring AB) – концентрат 7,5 mg/ml за приготвяне на инфузионен разтвор в безцветни стъклени флакони по 0.9 и 5 ml (оп. по 5 бр.). Съхранява се в хладилник при температура 2–8 °C. Приготвеният за i.v. инфузия разтвор е годен в продължение на 24 h. ▼ При жени с преждевременно раждане, на които i.v. се инфузира atosiban в доза 300 mcg/min равновесни плазмени концентрации се измерват 60 min след началото на инфузията. Atosiban има t_{1/2β} 1,7 h, Vd 18,3 l и СПП 46–48%. Той преминава диалпацентарно и концентрацията му във феталната кръв достига 0,12 от тази в майчината кръв. Един от метаболитите му се открива в малки количества в урината и млякото. ▲ Atosiban е синтетичен пептиден дериват на окситоцина и негов конкурентен антагонист. Той блокира окситоциновите рецептори в миометрия, намалява честотата и тонуса на маточните контракции; предизвиква токолиза. Atosiban се свързва също и с рецепторите на вазопресина, като инхибира неговите ефекти, без да повлиява съществено ССС, което е предимство в сравнение със селективните β₂-адреномиметици.

Показания: За забавяне на предстоящо преждевременно раждане при редовни маточни контракции с продължителност най-малко 30 s и честотата ≥4/30 min; разширение на маточната шийка от 1 до 3 cm (0–3 cm за първескини) и скъсяване ≥50%; възраст на бременната ≥18 г.; период на бременността от 24-ата до 33-ата пълни седмици; нормална сърдечна честота на плода.

Приложение: Отначало atosiban се влива струйно i.v., а след това – под форма на продължителна i.v. инфузия. Токолизата с него може да продължи ≤ 48 h. Преди употреба стъклените флакони трябва да се огледат за наличие на частици и потъмняване. От *изходния концентрат – 7,5 mg/ml във флаконите*, се приготвя разтвор за i.v. инфузия, който се разрежда с един от следните разтвори: 0,9% натриев хлорид, разтвор на Рингер лактат или 5% глюкоза. Това се извършва, като се използва инфузионен сак. При инфузионен сак с обем 100 ml, напълнен с един от посочените по-горе разтвори, процедурата е следната: изтеглят се и се изхвърлят 10 ml от разтвора; те се заместват с 10 ml концентрат atosiban, който се аспирира от два флакона Tractocile по 37,5 mg/5 ml. По този начин в инфузионния сак се въвежда 75 mg субстанция в общ обем 100 ml, респ. получава се разреден инфузионен разтвор с концентрация 750 mcg/ml. Инфузията се извършва с помощта на *инфузионна помпа*. В зависимост от продължителността на инфузия може да се наложи проготвянето на няколко сака с инфузионен разтвор със същата концентрация. Atosiban се прилага в три последователни етапа. I *етап*: Отначало се вливат i.v. за >1 min 0,9 ml от концентрата (чиято концентрация е 7,5 mg/ml), което отговаря

на 6,75 mg Tractocile; *II етап*: веднага след това започва *тричасова натовазваща i.v. инфузия* с доза 300 mcg/min (респ. 24 ml/h от разреждения инфузионен разтвор на atosiban с концентрация 750 mcg/ml, което отговаря на 18 mg/h); *III етап*: непосредствено след завършване на II етап i.v. инфузия продължава до 45 h с доза 100 mcg/min (респ. 8 ml/h от разреждения инфузионен разтвор на atosiban с концентрация 750 mcg/ml, което отговаря на 6 mg/h).

Нежелани реакции: С честота >10% – гадене. С честота 1–10% – главоболие, световъртеж, топли вълни, повръщане, тахикардия, хипотензия, хипергликемия; локална реакция в областта на инжектиране. С честота 0,1–1% – фебрилитет, безсъние, кожен обрив, сърбеж. С честота <0,1% – маточен кръвоизлив или атония, алергични прояви. Не са наблюдавани специфични НЛР на atosiban от страна на новороденото.

Противопоказания: Срок на бременността под 24-ата или над 33-ата пълни гестационни седмици; преждевременно пукване на околоплодния мехур >30 седмици от началото на бременността; забавен вътрематочен растеж и нарушена сърдечна честота на плода; маточен кръвоизлив преди раждането, изискващ незабавно раждане; еклампсия и тежка прееклампсия, налагащи раждане; интраутеринна фетална смърт; съмнение за вътрематочна инфекция; предлежаща плацента; отлепване на плацентата; други състояния или заболявания на майката или плода, при които продължаването на бременността е рисковано; установена свръхчувствителност към atosiban или някое от помощните вещества на лекарствения продукт. Няма клиничен опит с използване на препарата при пациентки с УЧФ и УБФ.

CIMICIFUGAE RHIZOMA – INN (ATC код: G02CX04)

● **Cefakliman*** (Cefakl KG) – капсули 5 mg, съдържащи сух екстракт от *Radix Cimicifugae* (оп. по 5 и 10 бр.); перорални капки по 50 и 100 ml в бутилки с капкомер (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържа 24 к. ● **Klimadynon®** (Bionopica SE) – филм-таблетки 2,8 mg (оп. по 60 и 90 бр.). ● **Remifemin®** (Schaper & Brummer) – таблетки (оп. по 60, 100 и 200 бр.). ▲ Етанолният екстракт от коренище на *Cimicifuga racemosa* действа естрогеноподобно по неизяснен все още механизъм. В сравнение с естрогенните препарати не повлиява хормоналните плазмени нива и не предизвиква естрогеноподобни НЛР. Вероятно действа като селективен модулатор на естрогенните рецептори (SERM), подобно на препарата Raloxifene.

Показания: За облекчаване на оплаквания по време на менопауза като горещи вълни, потене, нарушения на съня, нервност, депресивни състояния.

Приложение: (1) Cefakliman се предписва в доза 1–2 капсули или 30 до 40 к 2 пъти на ден. (2) Klimadynon се назначава по 1 таблетка два пъти на ден. Таблетките се поглъщат с малко течност, без да се дъвчат. Облекчение се забелязва след около 14 дни. (3) ДД доза Remifemin е 2 таблетки. Терапевтичният ефект на препарата се проявява още в първите 4 до 8 седмици от началото на приемането му.

Нежелани реакции: Много рядко – стомашен дискомфорт. **Противопоказания:** пациентки с естроген-зависими тумори (поради липсата на данни) и при свръхчувствителност към активното и помощните вещества.

FEMINORM DUO® (Борола ООД) – капсули (оп. 30 бр.). Всяка капсула съдържа богати на фитоестрогени стандартизирани екстракти от *Trifolium pratense* – 250 mg и *Cimifuga* – 30 mg. ХД, подходяща за облекчаване на предменструални и леки менопаузални оплаквания. Препоръчва се в ДД 2 капсули продължително време.

INTIMO HELP® (Natur produkt) – вагинални таблетки, анонсирани като медицинско изделие, съдържащи по 50 mg инулин, 40 mg аскорбинова киселина, 10 mg токоферол и 5 mg натриев хиалурилат (оп. 14 бр.). Помощно средство по време и след употреба на орални АБС при менопауза; жени, посещаващи плулни басейни, сауна, солариум. Прилага се дълбоко вагинално в доза 1 таблетка 1 път на ден вечер преди лягане в продължение на 7 до 10 дни.

SOLCOGYN® (ATC код: G02CX00) (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – вагинален разтвор 0,5 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). В 1 ml се съдържат: Nitric acid 70% – 537,0 mg, Acetic acid, glacial – 20,4 mg, Oxalic acid dehydrate – 58,6 mg и Zinc nitrate hexahydrate – 6 mg.

Показания: Доброкачествени лезии на влагалищната част на collum uteri като: ектопия, зони на трансформация, ovula Nabothi (след инцизия), полипи на маточната шийка, постоперативни грануломи след хистеректомия.

Приложение. Solcogyn се прилага двукратно през интервал от 1–2 min върху повърхността на маточната шийка с помощта на напоен тампон само от акушер-гинеколог. При дълбока ектопия с ерозии, в които Solcogyn не може да проникне достатъчно добре след първо третиране, се препоръчва преглед и повторно дукратно третиране след 4 до 6 дни. Обикновено пациентката се преглежда повторно 4 седмици след лечението. Ако до този момент лезията не е напълно зараснала, се прави втора двукратна апликация на Solcogyn, последван от контролен преглед 4 седмици по-късно.

Противопоказания: Малигенни изменения на влагалищната част на collum uteri и клетъчна дисплазия. Solcogyn не трябва да се прилага върху външните гениталии и влагалищната лигавица, както и върху възпалени участъци. При проява на болка приложението му се прекратява. Невнимателното третиране със Solcogyn (вкл. използване на големи количества) може да увреди лигавицата и подлежащите тъкани. Solcogyn е разтвор с киселинен характер. Трябва да се избягва контактът му с дрехите, кожата и особено с очите. При случайно попадане в очите следва незабавно да се изплакне с много вода или със слаб алкален разтвор на натриев бикарбонат.

G03 ПОЛОВИ ХОРМОНИ И ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ПОЛОВАТА СИСТЕМА

G03A Хормонални контрацептиви за системно приложение

☞ **Фармакодинамика.** Най-често хормоналните контрацептиви са комбинирани и съдържат *ниски дози естрогени и прогестини*. По този начин се поддържат относително високи плазмени нива на женски полови хормони, което по механизма на отрицателната обратна връзка води до потискане продукцията на съответните хипоталамични и аденохипофизни гонадотропни хормони, а чрез това – и на овулацията (*ановулаторен ефект*). Прогестините освен това повлияват слузната секреция в шийката на матката (която пречи на проникването на сперматозоидите), потискат тубарната моторика и намаляват нидационната способност на ендометриума. Използваните сега хормонални контрацептиви са предназначени за жени. Правилният им избор зависи до голяма степен от хормоналния тип (естрогенен, гестагенен и др.) на жената. *Най-често се използват:*

а)	Контрацептиви, съдържащи естрогени и прогестини във фиксирано отношение (<i>наричани доскоро монофазни</i>) на дозите през целия 21-дневен период, покриващ пролиферационната и секреторната фаза на менструалния цикъл. От естрогените най-често се използва етинилестрадиол, а от прогестините – гестоден, дезогестрел, дроспиренон, левоноргестрел, линестрол, норгестимат и норетистерон (табл. 8.1).
б)	Секвенциални контрацептиви , наричани доскоро трифазни, представляват комбинации от естрогени и прогестини, чийто ДД са фиксирани в три последователни степени (табл. 8.2). През първите седем дни естрогените са в ниска дозировка, от 8-ия до 14-ия ден те са в по-висока дозировка и от 15-ия до 21-ия ден са в същата ниска дозировка, както през първите 7 дни. Прогестините са фиксирани в три градиращи дозировки: ниска (първите 7 дни), средна (8 до 14-ия ден) и висока (15 до 21-ия ден). Това създава много по-добри възможности за адаптация към физиологично протичане на цикъла, увеличава поносимостта и намалява НЛР. <i>Обикновено трифазните хормонални контрацептиви не повлияват съществено липидния статус, глюкозния толеранс и артериалното налягане.</i>

☞ **Показания:** За предизвикване на контрацепция при жени във фертилна възраст (от 18 до 45 г.), отсрочване на менструационно кръвотечение при социални индикации (у спортистки и др.), регулиране на менструалния цикъл, намаляване на ексцесивна кръвозагуба при менорагия и на болката при дисменорея, за лечение на ендометриоза и др.

☞ **Рискови категории:** PRC X и LRC L3.

☞ **Приложение:** За *предотвратяване на забременяване* хормоналните орални контрацептиви се предписват ежедневно по 1 таблетка от 1-ия до 21-ия ден на менструалния цикъл (за първи ден на цикъла се приема първият ден на менструалното кръвотечение). След пауза от седем дни триседмичният курс се повтаря. Препоръчва се приемането на препарата да става по едно и също време, обикновено вечер. Оптималните интервали между два последователни приема са от 22 до 26 h. Потискането на овулацията не може да бъде сигурно, ако интервалът между два приема е >36 h. На жени, приемащи хормонален контрацептив, се препоръчва ежегоден цитологичен вагинален контрол. Нужен е също периодичен контрол на артериалното налягане. Повишено внимание е необходимо при мигрена, тетания, епилепсия, депресия, ЗД, *obesitas*, АХ с гранични стойности, варици, ендометриоза, мастопатия, отосклероза, пациентки >40 г. На пациентки с хормонални и/или обменни нарушения се прави предварително основно клинично изследване.

☞ **Взаимодействия:** Антиконтрацептивният ефект на тези средства може да се дискредитира от продукти, индуциращи чернодробните цитохром Р450-зависими монооксигенази (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин) и някои антибиотици (напр. аминопеницилини, които променят чревната флора и по този начин намаляват ентерохепаталната рециркулация на естрогени).

☞ **Нежелани реакции:** Главоболие, повдигане, болки в гърдните жлези (синдром на бременност), маточни кръвотечения, увеличаване на т. м., нарушения в либидото и глюкозния толеранс, засилено окосмяване, увеличаване на пигментацията на кожата, хлоазма, депресия, гърчове, холестатична жълтеница, панкреатит, задръжка на течности, тромбоза (поради намаляване продукцията на PGI₂ и засилване на тромбоцитната агрегация), в около 5% – повишаване на артериалното налягане, тератогенен ефект, хепатоцелуларен аденом и др. *Тромбофлебитните явления са по-чести при жени > 30 г., които пушат и при контрацептиви, съдържащи дезогестрел и гестоден.* АХ се дължи на индуциране биосинтеза на ангиотензиноген от естрогените. Съществува повишен риск за развитие на аденокарцином на влагалището у момичета, чиито майки са приемали орални хормонални контрацептиви.

☞ **Противопоказаня:** Карцином на гениталиите или на гърдната жлеза, тромбоза и чернодробни заболявания, тежки форми на ЗД с изразен микроангиопатия, заболявания на ендокринните жлези, мозъчно-съдови или ССЗ; сърповидноклетъчна анемия.

G03AA Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации

Таблица G1. Контрацептиви, съдържащи фиксирани комбинации

Лекарствен продукт	Състав	Лекарствена форма	Опаковка
--------------------	--------	-------------------	----------

• Aneea [®] (Gedeon Richter PLC)	этинилэстрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Belara [®] (Gedeon Richter PLC)	этинилэстрадиол 0,03 mg хлормадинон 2 mg	филмирани таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр. 6 x (21 + 7) бр.
• Bonadea [®] (Zentiva k.s.)	этинилэстрадиол 0,03 mg диенгест 2 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Cilest [*] (Johnson & Johnson d.o.o.)	этинилэстрадиол 0,035 mg норгестимат 0,25 mg	таблетки	3 x 21 бр.
• Daylette [®] (Gedeon Richter PLC)	этинилэстрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Dienille [®] (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.)	этинилэстрадиол 0,03 mg диенгест 2 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
• Drosetil [®] 0.02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	этинилэстрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 2 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Drosetil [®] 0.02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	этинилэстрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 2 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Eloine [®] (Bayer Pharma AG)	этинилэстрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
• Eslyla [®] (Healon k.s.)	этинилэстрадиол 30 mcg диенгест 2 mg	филмирани таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Estmar [®] 30 (Zentiva k.s.)	этинилэстрадиол 30 mcg дезогестрел 150 mcg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Ethinylestradiol/ Drospirenone [®] (Bayer Schering Pharma AG)	этинилэстрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр. 6 x (24 + 4) бр.
• Ethinylestradiol/Drospir enone León Farma [®] 0.02 mg/3 mg (Lab. León Farma S.A.)	этинилэстрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Ethinylestradiol/Drospir enone León Farma [®] 0.03 mg/3 mg (Lab. León Farma S.A.)	этинилэстрадиол 0.03 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр. 6 x (21 + 7) бр.
• Femoden [®] (Bayer Pharma AG)	этинилэстрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Flexyess (Bayer Pharma AG)	этинилэстрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 30 бр. 3 x 30 бр. 6 x 30 бр.
• Gestodette [®] (Medio Uno Pharma Kft)	этинилэстрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Jangee (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.)	этинилэстрадиол 0.02 mcg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Jeanine [®] (Bayer Pharma AG)	диенгест 2 mg этинилэстрадиол 30 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Juliperla [®] (Actavis Group PTC ehf.)	гестоден 75 mcg этинилэстрадиол 30 mcg.	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Kostya [*] (Gedeon Richter PLC)	гестоден 75 mcg этинилэстрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Lindynette [®] 20 (Gedeon Richter Ltd.)	этинилэстрадиол 20 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Lindynette [®] 30 (Gedeon Richter Ltd.)	этинилэстрадиол 30 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
• Logesti [®] (Bayer Pharma AG)	этинилэстрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр.
• Lulina [*] (Gedeon Richter PLC)	этинилэстрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
• Marvelon [®] (N.V Organon)	этинилэстрадиол 0,03 mg дезогестрел 0,15 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.

● Mercilon [®] (N.V. Organon)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Microgynon [®] (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	етинилестрадиол 0,03 mg левоноргестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Midiana [*] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Minulet [®] (Haupt Pharma GmbH)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Mywy [®] (Lab. León Farma, S.A)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр.
● Novynette [®] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Novynette [®] 28 (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x (21 + 7) бр. 3 x (21 + 7) бр.
● Palandra [®] (Bayer Pharma AG)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Regulon [®] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg дезогестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
Revella [®] 20 (Sandoz d.d.)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
Revella [®] 30 (Sandoz d.d.)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Rigevidon [®] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg левоноргестрел 0,15 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Sibilla [*] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Sibilla 28 [®] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,03 mg диеногест 2 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Sidretella [®] 0,02 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Sidretella [®] 0,03 mg/3 mg (Zentiva k.s.)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Silgestrel [®] 20 (Actavis Group PTC ehf.)	етинилестрадиол 0,02 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Silgestrel [®] 30 (Actavis Group PTC ehf.)	етинилестрадиол 0,03 mg гестоден 0,075 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Sofiperla [®] (Actavis Group PTC ehf.)	гестоден 75 mcg етинилестрадиол 30 mcg.	таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Teenia [*] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.
● Velgyn [®] (Ladee Pharma Kft)	етинилестрадиол 0,03 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Vendiol [®] (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 15 mcg гестоден 60 mcg	филм-таблетки	1 x (24 + 4) бр. 3 x (24 + 4) бр. 6 x (24 + 4) бр.
● Veyann [®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД)	етинилестрадиол 0,02 mg дроспиренон 3 mg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
● Yasmin [®] (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 30 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
● Yaz [®] (Bayer Schering Pharma AG; Schering GmbH and Co Production KG)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.

●Zlatinelle® (Sandoz d.d.)	дроспиренон 3 mg етинилестрадиол 20 mcg	филм-таблетки	1 x 28 бр. 3 x 28 бр. 6 x 28 бр.
●Zoely® (Teva B.V.)	номегестрол 2.5 mg естрадиол 1.5 mg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
●Zulfija* (Gedeon Richter PLC)	етинилестрадиол 30 mcg гестоден 75 mcg	филм-таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр. 6 x 21 бр.

APLEEK® (АТС код: G03AA10) (Bayer Pharma AG) – кръгъл, *прозрачен трансдермален терапевтичен пластир* (TTS) с размер 11 cm² в сашета (оп. 3, 9 и 18 бр.). Всеки пластир освобождава в продължение на 7 дни: гестоден – 60 mcg/24 h и етинилестрадиол – 13 mcg/24 h.

Показан за *хормонална трансдермална контрацепция*. В продължение на 21 дни се поставя по един нов пластир през интервал от 7 дни, а използваният пластир се отстранява. На четвъртата седмица не се поставя пластир, защото през този период се очаква появата на отпадно кървене. Една седмица след отстраняване на последния (третия) пластир започва следващия нов 4-седмичен цикъл с прилагане на нов пластир, дори ако отпадното кървене продължава. Пластирите се поставят през 7-дневни интервали върху чиста, суха и здрава кожа (за предпочитане неокосмена) в един и същ час на деня. Местата за тяхното залепване са: *корем, седалище или външна горна част на ръката; те трябва да се сменят*. Всеки ден жената трябва да проверява дали пластирът е залепен добре. Ако той е залепен правилно, жената може да се къпе под душ или във вана безпроблемно. Пластирите са защитени от УВП и не следва да се пазят покрити с дрехи.

G03AB Секвенциални контрацептиви, съдържащи прогестогени и естрогени

Таблица G2. Секвенциални хормонални контрацептиви

Лекарствен продукт	Състав	Лекарствена форма	Опаковка
●Milligest® (Gedeon Richter PCL)	етинилестрадиол и гестоден	обвити таблетки	1 x 21 бр. 3 x 21 бр.
●Tri-Regol® (Gedeon Richter PCL)	етинилестрадиол и левоноргестрел	таблетки	1 x 21 бр.

QLAIRA® (АТС код: G03AB08) (Bayer Pharma AG) – 28 филмирани таблетки тип „портфейл“ в следния ред: 2 тъмно жълти, съдържащи по 3 mg estradiol vaealate; 5 умерено червени, съдържащи 2 mg estradiol vaealate и 2 mg dienogest; 17 светло жълти, съдържащи 2 mg estradiol vaealate и 3 mg dienogest; 2 тъмно червени, съдържащи 1 mg estradiol vaealate; 2 бели плацебо таблетки (без активни вещества); помощно вещество – 50 mg лактоза (оп. 1 x 28, 3 x 28 и 6 x 28 бр.).

Показания: Перорална контрацепция; лечение на тежка менорея при жени без органична патология, избрали да използват перорална контрацепция.

Приложение: Таблетките се премат по посочения в опаковката ред, по едно и също време на деня. Приемането следва да започне от първия ден от естествения месечен цикъл. Пропускането на бяла (плацебо) таблетка не налага специално внимание. За пропуснатите цветни (активни) таблетки важи правилото, ако жената е закъсняла по-малко от 12 h, контрацептивната защита не е намалена и тя трябва да приеме веднага поредната таблетка, като после продължи с приемане на таблетките в обичайното време. Ако е закъсняла с повече от 12 h с приема на някоя от таблетките, контрацептивната защита може да бъде отслабена и жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом се досети, дори ако това означава да приеме 2 таблетки едновременно. После продължава с приема на таблетките в обичайното време, но в зависимост от деня на цикъла, в който е била пропусната таблетката, е нужно да бъдат използвани допълнителни контрацептивни мерки (барьерен метод).

G03AC Прогестогени (прогестини, прогестагени)

DESOGESTREL – INN АТС код: G03AC09

●Azalia® (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки 75 mcg (оп. по 28 и 84 бр.). ●Desirett® (Laboratoris León Pharma, S.A.) – филмирани таблетки 75 mcg (оп. 3 x 28 и 6 x 28 бр.). Съдържат само *прогестин*. Показан за хормонална контрацепция по време на кърмене, както и за жени, които не могат или не желаят да използват естрогени. Приема се по 1 таблетка, в едно и също време (т.е. през 24 h) на деня.

IMPLANON NXT® (АТС код: G03AC08) (N.V. Organon) – биологично *недеградируем имплантант* за *подкожно приложение* с дължина 4 cm и диаметър 2 mm, поставен в стерилен апликатор за еднократно подкожно приложение. Всеки имплантант съдържа 68 mg етоногестрел (*прогестаген*). ▼ Скоростта на освобождаване на етоногестрел е от 60 до 70 mcg/24 h през първите 5 до 6 седмици, след което тя постепенно се понижава приблизително до 35 до 45 mcg/ден в края на първата година, до 30-40 mcg/ден в края на втората и до 25-30 mcg/ден в края на третата година. ▲ Етоногестрел е биологично активният метаболит на дезогестрел, който е прогестин, широко използван в състава на хормоналните контрацептиви. *Контрацептивният ефект на Implanon продължава 36 мес. и се дължи на блокиране на овулацията и съгъстяване на цервикалния мукус*, което затруднява преминаването на сперматозоидите. Implanon не предизвиква нежелани промени в костната минерална плътност и в липидния профил. Преди подкожното му

имплантиране пациентките подлежат на щателен медицински преглед и консултации (особено по отношение на CCC). Те трябва да бъдат информирани, че отстраняването на имплантанта може да се осъществи по всяко време, когато пожелаят.

Рискова категория за кърмене: L2.

Взаимодействия: Контрацептивната надеждност на Implanon намалява, ако след неговото имплантиране пациентките приемат за период по-голям от две седмици ензимни индуктори – фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, рифампицин.

Нежелани реакции: Акне, главоболие, увеличение на т. м. напрегнатост и болка в гърдите, алоpecia, депресивни прояви, емоционална неустойчивост, промяна в либидото, коремни болки, дисменорея, много рядки – венозен тромбоемболизъм, канцерогенност.

G03AD Препарати за спешна посткоитална контрацепция

LEVONORGESTREL – NN (АТС код: G03AD01)

● **Chrono 72[®]** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.).
● **Escapelle[®]** (Gedeon Richter PLC) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.). ● **Etiyone[®]** (Laboratorios Leon Farma SA) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 2 бр.). ● **Melkidos[®]** (Laboratorios Leon Pharma SA) – таблетки, съдържащи 0,75 mg левоноргестрел (оп. 2 бр.). ● **Nulsora[®]** (Sandoz d.d.) – таблетки, съдържащи 1,5 mg левоноргестрел (оп. 1 бр.).

Показания: Левоноргестрел във високи дози се използва като *спешен контрацептив*, който се прилага след непротектиран полов акт или при неуспешно приложен метод за контрацепция. Не действа при настъпила бременност.

Приложение: Една таблетка от 1,5 mg или две таблетки от 0,75 mg се приема до 12-ия час след непротектиран полов акт, но не по-късно от 72 h (3 дни). При повторен непротектиран акт и неизползване на контрацептивни таблетки трябва да се използва кондом или спермициден крем.

Нежелани реакции: Кратко неразположение, главоболие, напрежение в гърдите, промяна във вида на менструацията.

Противопоказания: Бременност или подозрение за скоро настъпила бременност, заболявания на тънкото черво, тежко чернодробно заболяване.

ULIPRISTAL ACETATE – INN (АТС код: G03AD02)

● **EllaOne[®]** (Laboratoire HRA Pharma) – таблетки 30 mg (оп. 1 бр.). *Модулира прогестероновите рецептори*, с които се свързва и *предотвръща овулацията*. Разрешен от ЕМА за спешен контрацептив за жени, които се приема в доза 1 таблетка орално, възможно най-бързо, но не по-късно от 120 h (5 дни) след необезопасен секс или неуспешна контрацепция. При повръщане в рамките на 180 min след приема на препарата, се поглъща втора таблетка. EllaOne може да се приема по всяко време на менструалния цикъл. Може да предизвика главоболие, гадене, епигастралгия.

G03B Андрогени

G03BA 3-оксоандростен (4) производни

TESTOSTERONE – INN (АТС код: G03BA03)

● **AndroGel^{*}** (Laboratoires Besins International) – дермален гел в саше по 5 g, съдържащ 50 mg тестостерон (оп. 30 бр.).
● **Testim[®]** (Ferring GmbH) – дермален гел в туба от 5 g, съдържащ 50 mg тестостерон (оп. 7, 14, 30 и 50 бр.).
▲ Тестостеронът стимулира развитието на вторичните полови белези у мъжа. Има анаболен ефект, във връзка с което скелетната мускулатура на мъжете е развита по-силно в сравнение с тази на жените. Хормонът понижава плазменото ниво на холестерол.

Показания: Импотенция, стерилитет, климакс у мъжете, инфантилизъм, крипторхизъм, адипозогенитална дистрофия, след кастрация, enuresis nocturna, ендокринни артропатии, дерматози, carcinoma uteri, uterus myomatosus, metropathia haemorrhagica, metropathia chronica cystica, hypermenorrhoea, dysmenorrhoea, carcinoma glandulae mammae, фригидност.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Препоръчаната доза от 5 g дермален гел (= 50 mg testosterone) се прилага 1 път на ден, обикновено сутрин. ДД се определя индивидуално в зависимост от клиничния и биохимичния отговор и тя не трябва да превишава 10 g гел (= 100 mg testosterone). Адаптирането на дозата се постига посредством нейното коригиране с по 2,5 g гел (= 25 mg testosterone). Пациентът намазва гела върху предварително почистена, подсушена и здрава кожа (предпочитат се *двете рамена, двете ръце или коремната стена*). След отваряне на сашето (или тубата) цялото количество гел трябва да се евакуира и да се нанесе внимателно върху кожата на тънък слой. Не е нужно втриване на гела, но трябва да се изчака 3 до 5 min, докато той засъхне. После ръцете се измиват със сапун и вода.

Нежелани реакции: Холестатичен иктер, вирилизиране при жените; задръжка задръжка Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, фосфати и вода. **Противопоказания:** Простатен аденом или карцином, деца под 15 г., бременност (поради възможно вирилизация на фетус от женски пол).

TESTOSTERONE DEPOT – INN (АТС код: G03BA03)

● **Nebido**[®] (Bayer Pharma AG) – инжекционен жълтениково-маслен разтвор, съдържащ testosterone undecanoate, с концентрация 1 g/4 ml в ампули (оп. 5 бр.). В 1 g Nebido има 631,6 mg тестостерон. ● **Omnadren**[®] 250 (Pharmaceutical Works Jelfa S.A.) – инжекционен разтвор 250 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). В 1 ампула Omnadren се съдържат: Testosterone propionate 30 mg, Testosteroni phenylpropionas 60 mg, Testosteroni isocaproas 60 mg и Testosteroni decanoas 100 mg в 1 ml маслен разтвор. ▲ Различните соли на тестостерона се резорбират с различна скорост. Това позволява да се получи едновременно бърз начален и продължителен до 4 седмици ефект.

Показания: Хипогонадизъм у мъже като ХЗТ, ендокринно обусловена импотенция, климакс у мъже, инфантилност, enuresis nocturna, след кастрация; при ендометриоза, сарком на матката, в менопаузата.

Рискова категория за бременност: Х.

Приложение: Ⓣ Omnadren се инжектира мускулно в доза 250 mg/30 дни. Ⓢ Nebido се прилага като ХЗТ при хипогонадизъм у мъже, ако недостигът на тестостерон е потвърден с клинични и биохимични тестове. На възрастни и мъже в напреднала възраст Nebido се инжектира мускулно в доза 1 g/4 ml през интервали от 10 до 14 седмици. При тази дозировка и схема на лечение се поддържат достатъчни плазмени нива на тестостерон без кумулация. Ⓣ Серумните нива на тестостерон трябва да бъдат мониторираны преди началото и по време на лечението.

Нежелани реакции: Задебеляване на гласа и окосмяване (у жени), диария, болка в краката, артралгия, замаяност, главоболие, повишено изпотяване, дихателни нарушения, акне, болка в гърдите с или без гинекомастия, сърбеж, болка в тестисите, простатни нарушения, подкожни хематоми в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Андрогенно зависим карцином на простатата или млечната жлеза, чернодробни неоплазми, бременност, кърмене, деца под 18 г.

G03C Естрогени

☞ Таргетни (прицелни) органи за естрогените са матката (тяло и шийка), влагалището и млечната жлеза. Като стероидни хормони естрогените проникват през клетъчната мембрана в ефекторните клетки. Там те се свързват със специфичен цитозолен рецептор и след транспортиране на комплекса рецептор – хормон в ядрото проявяват дерепресорното (стимулиращо) си действие върху синтеза на нуклеинови киселини, респ. протеиновия синтез. Това води до промяна в реактивността на таргетните органи. Например повишава се чувствителността на клетките на миометриума към окситоцина. Заедно с гестагените фоликуларните хормони участват във формирането на вторичните полови белези при жената.

☞ Повишеното плазмено ниво на естрогени по механизма на отрицателната обратна връзка води до намаляване продукцията на съответния рилизинг-фактор в хипоталамуса и потиска овулацията. Естрогените имат анаболен ефект. Това се доказва косвено от развитието на остеопороза при жени в менопауза. Те предизвикват дилатация на малките кръвоносни съдове в матката и подобряват микроциркулацията. Стимулират синтеза на меланин през време на бременността (chloasma uterinum). Потискат функциите на мастните и млечните жлези. Естрогените и гестагените имат психотропна активност.

G03CA Природни и полусинтетични естрогени, самостоятелно

ESTRADIOL – INN (АТС код: G03CA03)

● **Climara**[®] (Bayer Pharma AG) – залепващ (адхезивен) трансдермален пластир с повърхност 12,5 cm², съдържащ 3,9 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. 4 бр.). ● **Dermestril**[®] 25 (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co. KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 9 cm², съдържащ 2 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 25 mcg (оп. 8 бр.). ● **Dermestril**[®] 50 (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 18 cm², съдържащ 4 mg естрадиол, с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. 4 и 12 бр.). ● **Dermestril**[®] 100 (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 36 cm², съдържащ 8 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 100 mcg (оп. 8 бр.). ● **Dermestril – Septem**[®] 25 (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co. KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 11,25 cm², съдържащ 2,5 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 25 mcg (оп. по 4 и 12 бр.). ● **Dermestril – Septem**[®] 50 (LTS Lohman Therapie-System GmbH&Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност по 22,5 cm², съдържащ 5 mg естрадиол, с денонощна перкутанна резорбция 50 mcg (оп. оп. по 4 и 12 бр.). ● **Dermestril – Septem**[®] 75 (LTS Lohman Therapie-System GmbH & Co.KG) – залепващ трансдермален пластир с повърхност 33,75 cm², съдържащ 7,5 mg естрадиол с денонощна перкутанна резорбция 75 mcg (оп. по 4 и 12 бр.). ● **Estrofem**[®] (Novo Nordisk A/S) – таблетки по 1 и 2 mg, съдържащи естрадиол хемихидрат (оп. по 28 бр.). ● **Lenzetto**[®] (Gedeon Richter PLC) – TTS spray 8.1 ml в стъклен флакон с дозираща помпа, съдържащ 56 ЕД по 1.53 mg/90 микролитра/впръскване (оп. 1 бр.). ● **Linoladiol N**[®] (Dr. August Wolff GmbH&Co.KG) – крем 0,01% 50 g, съдържащ естрадиол хемихидрат (оп. 1 бр.). ● **Oestrogel** (Lab. Besins International) – дермален гел 0.06% 80 g в алуминиева туба (оп. 1 бр., с измервателна линия). Едно измерване с линията доставя 2.5 g гел на ден (респ. 1.5 mg естрадиол). ▼ Естрадиолът има добра резорбция след орално, интрамускулно, перкутанно и перназално приложение. Неговият t_{1/2} е 50–60 min, а СПП е 80%. В черния дроб се превръща в по-малко активни метаболити – естриол и естрон. Част от естрадиола се подлага на ентерохепатален кръговрат. Преминва диаплацентарно. Елиминира се предимно с урината под форма на конюгати. Малка част се екскретира с майчиното мляко. ▲ Естрадиолът е основен естрогенен хормон. Той се синтезира в яйчниците, плацентата и в малко количество в надбъбреците. Неговата секреция се регулира от хипоталамичния фоликулостимулиращ рилизинг-хормон и от аденохипофизния FSH. *Прицелни органи за естрогените са матката (тяло и шийка), влагалището и млечната жлеза.*

Показания: ХЗТ в климактериума; аменорея, стерилитет; стимулиране на маточните контракции при родилна слабост; carcinoma glandulae prostatae; acne vulgaris (поради потискане на мастната секреция); краурозис и пруритус на вулвата. Estrofem е предназначен специално за жени, които са хистеректомирани и поради това не се нуждаят от комбинирана терапия с естроген/прогестаген. Той не се прилага на жени с интактна матка, освен ако не се комбинира с подходящ прогестаген поне през последните 10–12 дни от всеки цикъл.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) Естрадиоловите пластири се използват при недостиг на естрогени в климактериума и свързаните с него оплаквания или след овариектомия, но след внимателна лекарска преценка. Предимства на тази лекарствена форма е, че не се претоварва черният дроб и организмът не се пренасища с метаболитите на естрадиола. В резултат не се повишава биосинтезът на протеини (особено на АТ II) и не се развиват отоци. Пластирите се прилагат два пъти седмично (респ. през 3–4 дни) в доза 1 пластир, залепен в областта на гърба или корема (като силно се притиска в продължение на 10 s), но не и върху гърдите. Пластирът не се залепва два пъти последователно на едно и също място. Участъкът от кожата, върху който той се поставя, не трябва да бъде достъпен за директно слънчево облъчване. Започва се с най-ниската дозировка и при необходимост се преминава към по-висока. Обикновено лечението с естрадиоловите TTS се провежда циклично – след 3-седмично приложение (респ. 6 апликации) се прави 1 седмица пауза. Нециклично лечение се препоръчва на пациентки с извършена хистеректомия и при жени с тежки климактерични оплаквания. В двата случая се препоръчва секвенциална гестагенна терапия (при цикличното лечение в последните 12 дни, а при непрекъснатото лечение – в 12 арбитарно определени последователни дни). (2) Кремът *Linoladiol N* е показан при атрофични вулвовагинити, дължащи се на естрогенна недостатъчност (атрофични вагинити, атрофия със сърбеж, стенози). Продуктът се прилага със или без апликатор, като се нанся на тънък слой върху кожата 1–2 пъти на ден. При вагинални заболявания се въвежда преди лягане в доза 2 g (= 1 апликатор), като през първата седмица се прилага през ден, а след това в ПД 2 пъти седмично. (3) Естрадиоловият гел Oestrogel се прилага *перкутанно* 1 път на ден в продължение на 24 до 28 мес. Средната ДД отговаря на едно измерване с линейката, при което се доставя достига 2.5 g гел (= 1.5 mg естрадиол). (4) Lenzetto TTS spray се прилага като ХЗТ при жени в менопауза с липсваща менструация поне 6 мес. или с постоперативна менопауза, с интактна или екстирпирана матка. Лечението започва с една отмерена доза (1 впръскване) *един път на ден върху суха и здрава кожа на предмишницата*. При необходимост ДД може да бъде повишена през интервали от 4 седмици с 1 впръскване. МДД е 3 впръсквания (4.59 mg/24 h). През интервали от 3 до 6-мес. пациентките трябва да бъдат клинично оценявани, за да се реши дали естрогеновата ХЗТ е все още необходима. (5) При жени с хистеректомия или жени в менопауза (с естрогенна недостатъчност) лечението с Estrofem може да започне, в който и да е ден с ДД 2 mg p.o. без прекъсване. При жени със съхранен менструационен цикъл първата таблетка се приема на 5-ия ден на цикъла. За започване и продължаване на лечението на *постменопаузални симптоми* трябва да се прилага най-ниската ефективна ДД – 1 mg, за най-кратка продължителност. Estrofem не трябва да се прилага на жени с интактна матка, освен ако не се комбинира с подходящ гестагенен препарат през последните 10–12 дни от всеки менструален цикъл.

Взаимодействия. Ензимните индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) понижават плазмените концентрации на естрадиол. Хидрокортизонът засилва неговите НЛР. При комедикация с антикоагуланти се увеличава тромбоемболичния риск.

Нежелани реакции: Маточни кръвотечения поради жлезисто-кистозна хиперплазия, хипертрофия на млечните жлези, смущения в обмяната на веществата и кръвообращението, потискане секрецията на гонадотропини от аденохипофизата, отслабване на либидото у мъжете, нарастване на либидото у жените, менструални нарушения, главоболие, артериална хипертензия, тромбоемболия, миокарден инфаркт (много рядко), повръщане, диария, депресия, сънливост, chloasma, обриви, отоци, хиперкалциемия, дефицит на фолиева киселина, намаляване на глюкозния толеранс, холестатична жълтеница, повишаване на плазмените нива на триглицериди и LDL, непоносимост към носене на контактни лещи, увеличаване чувствителността към Candida инфекции, болка в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Carcinoma glandulae mammae, myoma uteri, бременност, ендометриози, чернодробни и бъбречни заболявания, тромбоемболия, тромбоза, порфирия.

ESTRIOL – INN (АТС код: G03CA04)

● **Ovestin®** (N.V. Organon) – пясари 500 mcg с торпедовидна форма (оп. 5 бр.). За разлика от естрадиола естриолът проявява *избирателност* по отношение на ендометриума, collum uteri, влагалището и вулвата. Естриол-съдържащите продукти са показани при атрофия на долните сегменти на урогениталния тракт (атрофичен вагинит и др.). Естриолът се прилага в ДД 1 пясар през първите седмици, а след облекчаване на състоянието се преминава на ПД – 1 пясар два пъти седмично. Естриолът е противопоказан при генитални преанцерозни или малигнени изменения, недиагностицирано генитално кървене, бременност, кърмене, свръхчувствителност към естриол и някои от помощните вещества (глицерол, бензоена киселина, глутамова киселина, фастъчено масло).

G03D Гестагени и прогестогени

☞ Основен представител на гестагените е физиологичният хормон на жълтото тяло **прогестерон**. Всички останали гестагенни средства (прогестини, прогестагени) са негови производни. Синтезът на прогестерон се регулира от хипоталамичния рилизинг-хормон (LH-RH) за аденохипофизния лутеинизиращ хормон, както и от самия лутеинизиращ хормон (LH).

☞ Прогестеронът се продуцира в жълтото тяло на яйчниците в плацентата и надбъбреците. Таргетни органи за гестагените са матката и влагалището. Повечето от биологичните ефекти на гестагените са пряко свързани с нивото на естрогените в кръвта. Заедно с последните те участват във формирането на вторичните полови белези при жената. Съществува циклична последователност във взаимодействието между естрогени и прогестини при жени в репродуктивна възраст. Основното физиологично действие на прогестерона е подготовката на маточната лигавица и маточната мускулатура за имплантация на оплодената яйцеклетка.

G03DA Прегнен-4-производни

PROGESTERONE – INN (АТС код: G03DA04)

● **Crinone**® ("Мерк България" ЕАД) – вагинален гел 0,8% 1,45 g в бели полиетиленови апликатори за еднократно приложение (оп. по 6 и 15 бр.). Всеки апликатор съдържа 1,45 g *вагинален гел*, но доставя контролирана доза от 1,125 g (= 90 mg прогестерон). ● **Lutinus**® (Ferring Arzneimittel GmbH) – вагинални таблетки 100 mg (оп. 3 бр.). ● **Progestogel**® (Laboratoires Besins International) – дермален гел 1% 80 g (оп. 1 бр. с апликатор). ● **Utrogestan**® (Besins Healthcare) – меки капсули 100 mg за орално или вагинално приложение (оп. 30 бр.). ▼ Има $t_{1/2}$ 5 min. Елиминира се с урината. Продължителността на ефекта на прогестерона е около 24 h. ▲ Прогестеронът е *основен гестаген*. Биосинтезът му се регулира от хипоталамичния лутеинизиращ рилизинг-хормон и от аденохипофизния лутеинизиращ хормон. Той се продуцира в яйчниците, плацентата и надбъбреците. *Таргетни органи за прогестерон са матката и влагалището*. Заедно с естрогените той участва във формирането на вторичните полови белези при жената. Съществува циклична последователност във взаимодействието между естрогени и гестагени при жени в репродуктивна възраст. Действието на прогестерона се проявява през лутеалната фаза на овариалния цикъл и по време на бременността. Основното му действие е *подготовката на ендометриума и миометриума за имплантация на оплодената яйцеклетка*. Прогестеронът действа върху естроген-стимулирания ендометриум и го трансформира в секреторен. Това е необходимо за поемане на оплоденото яйце и за последваща имплантация на ембриона в ранния стадии на бременността. Продължаващата секреция на прогестерон е нужна за поддържане на бременността. Прогестеронът потиска утерокинетичния ефект на окситоцина. Освен това той свива отвора на *collum uteri*. Цервикалната слуз става жилава, като се образува "запущалка". Прогестеронът предизвиква десквамация на влагалищната лигавица. Той стимулира развитието на секреторните алвеоли в млечните жлези. Със секретията на прогестерон по време на бременността е свързано и повишаването на базалната температура.

Показания: За стимулиране на овулацията при ановулаторни цикли (след предварителна подготовка с естрогени); за лечение на дисфункционални маточни кръвотечения; аменорея, дисменорея и предменструални кръвотечения; хабитуален аборт; заместваща терапия. Вагиналният гел Crinone е прогестеронова добавка към лутеалната фаза при възрастни жени като част от АРТ.

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: (1) *Utrogestan* се прилага орално: а) При прогестеронова недостатъчност ДД е от 200 до 300 mg в два приема – 1 капсула сутрин и 2 капсули вечер преди лягане. б) При лутеална инсуфициенция (предменструален синдром, доброкачествена мастопатия, нередовна менструация, пременопауза) ДД е 200 до 300 mg в продължение на 10 дни, обикновено между 17-ия и 26-ия ден на менструалния цикъл. в) При ХЗТ в менопаузата не се препоръчва изолирано естрогенно заместване поради риск от ендометриална хиперплазия. *Utrogestan* се приема през последни 14 дни от терапевтичния цикъл в ДД 2 капсули. После ХЗТ се прекратява за 7 дни. При същите индикации, ако пациентката има хепатопатия или сънливост, капсулите *Utrogestan unu таблетките Lutinus* се прилагат вагинално в същите ДД. (2) *Progestogel* се прилага 1 път на ден при жени, нуждаещи се от *заместваща прогестеронова терапия*. Обичайната доза е 1 до 2 единици от мерителната линейка (= 2.5 до 5 g гел) върху всяка гърда 1 път на ден. В 5 g гел се съдържат 50 mg прогестерон. Гелът се нанася след ежедневен тоалет до пълното му попиване в кожата. Терапията е продължителна, всеки ден от месеца, вкл. по време на менструация. (3) Вагиналният гел Crinone трябва да се поставя ежедневно в ДД 1,125 g (отговарящо на 90 mg прогестерон). Приложението му започва от деня на ембрионалния трансфер. След клинично потвърждение на бременност лечението трябва да продължи без прекъсване общо (считано от първия ден) тридесет дни. Няколко дни след започване използването на Crinone е възможно да се появи вагинално течение под форма на малки бели топчета, което обикновено се дължи на натрупване на гел (чийто цвят е бял).

Взаимодействия: Подобно на другите гестагени прогестеронът отслабва ефектите на утеротоничните средства, стероидните анаболни средства, гонадотропните хормони.

Нежелани реакции: Потискане на либидото, синдром на бременност, депресия, отпадналост, увеличаване на т. м., задръжка на Na⁺ и вода, фебрилитет, *тромбоемболия*, *тромбофлебит*, холестатична жълтеница, хлоазма, алергични прояви (със или без сърбеж), безсъние, мускулна слабост, болка в областта на интрамускулната апликация.

Противопоказания: Тромбофлебети, недиагностицирани вагинални кръвотечения, suspekten карцином на млечната жлеза или гениталиите, arporlexia cerebri, повишена чувствителност към прогестерон или някоя от съставките му, порфирия, задръжан аборт.

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (вж. гл. L02AB02)

G03DB Прегнадиенови производни

DIENOGEST – INN (АТС код: G03DB08)

● **Visanne®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 2 mg (оп. по 20, 84 и 168 бр.). ▲ Нестероидно производно с прогестеронова и известна антиандрогенна активност.

Показания: Ендометриоза.

Приложение: По 1 таблетка дневно (по едно и също време на деня), без прекъсване (със или без храна). В клинични условия препаратът е приеман до 15 мес. Терапията може да започне във всеки ден от цикъла.

Противопоказания: Активен венозен тромбоемболизъм, ССЗ, ЗД с ангажиране на съдовете, тежко чернодробно заболяване, чернодробни тумори, суспектни хормонозависими малигноми, неизяснено вагинално кървене.

DYDROGESTERONE – INN (АТС код: G03DB01)

● **Duphaston®** (Abbott Healthcare products B.V.) – филм-таблетки 10 mg (оп. 20 бр.). ▼ Представлява прегнадиенов дериват, структурно близък на прогестерона (вж. G03DA по-горе). Duphaston има добра СЧ резорбция, t_{max} 2 h и СПП 97%. В черния дроб се превръща в биологично активен метаболит, представляващ около 52% от излъчените с урината метаболити. След около 72 h с урината се екскретира почти цялата приложена доза дихидрогестерон. Млечната екскреция на препарата е незначителна.

Показания: Ендометриоза, безплодие, предменструален синдром, дисменорея, вторична аменорея в комбинация с естрогени, дисфункционални маточни кръвотечения.

Приложение: При *ендометриоза* се назначава по 10 mg 2–3 пъти на ден от 5-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл в продължение не по-малко на 3 мес. При *стерилитет*, свързан с дефицит на лутеинизиращия хормон, се предписва по 5 mg 2 пъти на ден от 14-ия до 25-ия ден на цикъла. Лечението продължава най-малко 6 последователни цикъла.

Взаимодействия: Ензимните индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин) ускоряват метаболита на препарата и намаляват действието му.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, световъртеж, напрежение в гърдите; сравнително рядко – алергични реакции, сърбеж, главоболие, диария. **Противопоказания:** Тумори на ендометриума, гърдата или черния дроб; естроген-зависими тумори; вагинални кръвотечения с неизяснена етиология; тежка ЧН; холестатичен иктер; тромбоемболизъм, тромбоза, синдром на Дубин–Джонсон, синдром на Ротор; свръхчувствителност към Duphaston или някоя от неговите съставки.

LEVOSERT® (АТС код: G02BA03) (Gedeon Richter PLC) – вътрематочна лекарстводоставяща система. Освобождава **levonorgestrel** с начална скорост 20 mcg/24 h. Общото количество levonorgestrel в системата е 52 mg (оп. 1 бр.). Вероятният механизъм на леоноргестрел за намаляване на кръвозагубата при идиопатична менорагия е предотвратяване разрастването на ендометриума. Показан е **при обилно менструално кървене**. Продуктът се поставя от акушер-гинеколог. При случайно развита се бременност системата трябва да се отстрани и да се обмисли прекъсване на бременността.

G03DC Естронови производни

LYNESTRENOL – INN (АТС код: G03DC03)

● **Orgametril®** (N.V. Organon) – таблетки 5 mg (оп. 30 и 300 бр.). ▲ Представлява естроново производно с гестагенно действие, активен р.о.

Приложение: При *ендометриоза* се приема в доза 5 mg/24 h р.о в продължение на 6 мес. При *ювенилни кръвотечения* – по 10 до 15 mg/24 h в продължение на 10 дни; след това от 16-ия до 25-ия ден на цикъла по 5 до 10 mg/24 h в продължение на 3 до 4 мес. За *индукция на аменорея* се прилага в доза 10 mg/24 h, а при *менорагии и хиперменорея* – по 5 до 10 mg/24 h от 16-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл. При *иноперабилен овариален карцином* линестренол се назначава по 30 до 40 mg/24 h.

Нежелани реакции: Отслабване на либидото, депресия, отпадналост, повишаване на апетита и увеличаване на т. м., отоци. **Противопоказания:** Бъбречни и чернодробни увреждания, нервни и психически разстройства, чернодробни неоплазми, тромбоза.

NORETHISTERONE ACETATE – INN (АТС код: G03DC02)

● **Norethisterone®** (Schering GmbH and Co Production KG) – таблетки 5 mg (оп. 28 бр.). ▲ Норетистеронът е естроново производно с гестагенна активност. Предизвиква трансформации на маточната лигавица от пролиферативна в секреторна фаза. След оплождане на яйцеклетката способства за нейното благоприятно развитие. Намалява възбудимостта и съкратимостта на миометриума.

Показания: Дисфункционално маточно кръвотечение, аменорея, предменструален синдром, мастопатия, регулиране на менструацията, ендометриоза, прогресиращ карцином на гърдата.

Приложение: Преди да започне лечението с норетистерон трябва да се извърши общо медицинско и гинекологично изследване (вкл. на гърдите и намазка от *collum uteri*) и следва да се изключи бременност. (1) *Дисфункционално маточно кръвотечение*. Приложението на норетистерон в доза 5 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни води до прекратяване на кръвотечение, което не се дължи на органично нарушение, в разстояние на 1 до 4 дни. В единични случаи кръвотечението намалява през първите няколко дни след започване на терапията и не спира в срок от 5 до 7 дни след това. За да бъде успешно лечението, приложението на норетистерон трябва да продължи редовно дори след спиране на кървенето (до общо курсова доза 100 mg, респ. 20 табл. по 5 mg). Около 3 до 4 дни след спиране на лечението се появява кървене, което наподобява по сила и продължителност нормална менструация. В единични случаи след спиране на кръвоизлива, се появява леко прокървяване. В тези случаи приемът на норетистерон не се прекратява.

Ако кървенето не спира, въпреки редовното приемане на таблетките, вероятно съществува органична причина затова или извънгенитален фактор (напр. полипи, високо разположен карцином на шийката на матката или на ендометриума; причината може да е свързана с аборт, извънматочна бременност, тромбопения, тромбастения). В такива случаи е необходимо адекватно лечение с други методи. Това важи и за случаите, когато след първоначално спиране на кървенето, по време на приема на таблетки отново се появява сравнително тежко кървене. За предотвратяване на рецидивиращо кървене се препоръчва норетистерон да се назначи профилактично по време на следващите три менструационни цикъла. Това е необходимо само в случаите, при които ходът на базалната температура, измервана регулярно, достигне до монофазен цикъл, респ. до появата на риск от подновяване на фоликуларната устойчивост с нейните последици. Препаратът се назначава в доза 5 mg/12 h от 19-тия до 26-тия ден на цикъла (първия ден на цикъла отговаря на първия ден на последното кървене). Подновяващото се кървене възниква няколко дни след приема на последната таблетка. (2) *Първична и вторична аменорея*. При вторична аменорея хормоналното лечение трябва да започне в първите 8 седмици след последната менструация. С цел да се предизвика кървене подобно на менструация, преди лечението с норетистерон се назначава естрогенен препарат. (3) *Предменструален синдром и мастопатия*. Предменструални симптоми като главоболие, депресивни настроения, задръжка на вода, чувство на напрежение в гърдите и други могат да се облекчат с норетистерон, назначен в ДД 5 mg от 19-тия до 26-тия ден на цикъла. (4) *Регулиране на менструацията*. Настъпването на месечното кръвотечение може да се ускори или забави, ако това е необходимо. За ускоряване се препоръчва комбинация прогестаген-естроген, тъй като при инхибиране на овулацията бременност е невъзможна. Забавянето на менструацията изисква приемане на норетистерон по време, когато необходимото изключване на бременност може да е проблематично. Този метод остава ограничен само за онези случаи, при които не съществува възможност за ранна бременност при конкретния цикъл. Норетистерон се назначава в доза 5 mg два пъти дневно, за не повече от 10 до 14 дни, като лечението започва три дни преди очакваната менструация. Кървене се появява 2–3 дни след спиране на препарата. (5) *Ендометриоза*. Лечението започва на 5-ия ден от цикъла с 5 mg/12 h норетистерон, като дозировката нараства до 10 mg/12 h в случаи на зацапващо кървене. Когато кървенето спре, началната доза може да се възстанови. Лечението продължава не по-малко от 4 до 6 мес. По време на лечението не могат да възникнат овулация и менструация. След прекратяване на хормоналното лечение се появява менструация.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, маточно кръвотечение, периферни отоци, кожни алергични прояви, парестезии, увеличаване на т.м., повишена уморямост, главоболие. При напълно развита лактация до 0,1% от ДД норетистерон преминава в кърмата. **Противопоказания:** Бременност, холестатична жълтеница, тромбоемболия, цирроза на черния дроб, мигренозоподобно главоболие, внезапни сензорни нарушения (слухови, зрителни), неоплазми на половите органи и гърдата; комедикация с ензимни индуктори.

TIBOLONE – INN (ATC код: G03DC05)

● **Livial®** (N.V. Organon) – таблетки 2,5 mg (оп. по 28 и 84 бр). ▲ Tibolone е синтетичен стероид с добра резорбция в СЧТ. Той се метаболизира в черния дроб до три съединения. Два от неговите метаболити – 3 α -хидрокси-тиболон и 3 β -хидрокси-тиболон, притежават естрогенна активност. Третият метаболит (Δ^4 -изомер на тиболона) и родителското съединение имат прогестагенна и андрогенна активност. Това детерминира диференцираните тъканно-специфични ефекти на препарата, което го прави без *аналог* сред известните гонадоактивни лекарства. Естрогенният ефект на тиболона се проявява само по отношение на влаглището, костите и терморегулаторните центрове в мозъка. Поради това той не индуцира пролиферацията на ендометриума (което се дължи на локално му превръщане в Δ^4 -изомер). Продуктът възстановява загубата на костно вещество при остеопороза и предотвратява нейното по-нататъшно развитие; не предизвиква усещане за топли вълни. Тиболонът има балансиран ефект върху липидната обмяна, повишава фибринолитичната активност на кръвта и намалява риска от развитие на ССЗ в климактериума. Подобрява настроението и либидото (либидогенен ефект).

Показания: Оплаквания, произхождащи от естествена или изкуствено предизвикана менопауза; за профилактика на остеопороза; в комплексната терапия на остеопороза.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Назначава се орално в ДД 2,5 mg в 1 прием с малко течност. Препоръчва се таблетките да се приемат по едно и също време на деня. Пациентки, при които менопаузата настъпва по естествен път, могат да започнат приема на Tibolone 12 мес. след последното менструално кръвотечение. Ако лечението започне преди този срок, е възможно да се наблюдават неправилни менорагии. При пациентки, които имат запазена матка, но преди това са приемали естрогенни препарати преди да започне употребата на Tibolone, е необходимо да се индуцира отпадно кръвотечение. Ако пациентките преминават от секвентни хормонозаместващи препарати към лечение с Tibolone, последният може да се приема след приключване на прогестагенната фаза. Ако се преминава от комбиниран гонадоактивен препарат с постоянен състав към Tibolone, лечението с Tibolone може да започне веднага. При всички случаи на необичайно вагинално кръвотечение лечението с Tibolone може да започне едва след изясняване на причината.

Нежелани реакции: Влаглищно кръвотечение (рядко в първите месеци) и влаглищно течение, болки в гърдите или корема, главоболие, едем, световъртеж, *ruiritus*, повишаване на т.м., гадене, обриви, депресия, хирзутизъм. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, хормонозависими тумори, тромбофлебит, тромбоемболии, активна венозна тромбоза, неизяснено по произход влаглищно кръвотечение, тежки чернодробни нарушения.

G03F Прогестогени и естрогени като ХЗТ

☞ ХЗТ трябва да започне само, ако са налице **постменопаузални симптоми, повлияващи негативно качеството на живот** на пациентките. Във всички случаи следва внимателно да се преценяват поне веднъж годишно рисковете и

ползите, като терапията може да бъде продължена при условие, че ползата превъзхожда риска. ХЗТ е **противопоказана** при доказан, прекаран или suspektен рак на гърдата; доказани или suspektни естроген-зависими злокачествени неоплазми (ендометриален карцином и др.), недиагностицирано генитално кръвотечение, нелекувана ендометриална хиперплазия, прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм), активна или наскоро прекарана тромбоемболична болест (ИБС, ОМИ), остро чернодробно заболяване, прекарано чернодробно заболяване (ако серумните нива на аминотрансферазите не са се нормализирали), анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някоя от съставките на комбинирания лекарствен продукт, порфирия, бременност, кърмене. ХЗТ **трябва да се прекрати**, ако се открие противопоказание или в някои от следните случаи: иктер или влошаване на чернодробната функция, значително повишаване на артериалното налягане, новопоявило се мигренозоподобно главоболие, бременност.

G03FA Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинация

ESTRADIOL & NORETHISTERONE (АТС код: G03FA01)

● **Activelle**[®] (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и 0,5 mg норетистерон ацетат (оп. по 28 и 84 бр.). ● **Eviana**[®] (Novo Nordisk A/S) – бели филм-таблетки, съдържащи 0,5 mg естрадиол и 0,1 mg норетистерон ацетат (оп. 28 бр.). ● **Kliogest**[®] (Novo Nordisk A/S) – бели филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и норетистерон ацетат и червени таблетки, съдържащи 1 mg естрадиол (оп. 28 бр.). ● **Novofem**[®] (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки, съдържащи по 1 mg естрадиол и 1 mg норетистерон (оп. 28 бр.).

Показания: Препаратите се предписват от ендокринолог по *специални терапевтични схеми* на жени с интактна матка и климатерични оплаквания (топли вълни, нарушения в съня, промени в настроението, остеопороза, урогенитална дистрофия).

Противопоказания: Карцином на млечната жлеза и ендометрия, ендометриоза, вагинални кръвотечения с неизяснен произход, анамнестични данни за прекаран тромбофлебит, активен тромбофлебит, бременност, лактация, тежко УЧФ.

KLIMODIEN[®] (АТС код: G03FA15) (Schering GmbH and Co. Productions KG) – обвити таблетки (оп. по 28 и 84 бр.). В 1 таблетка се съдържа 2 mg естрадиол валерат и 2 mg диеногест.

Показания: ХЗТ при симптоми на естрогенна недостатъчност у жени, най-рано 12 мес. след настъпване на менопауза, и при които матката не е отстранена.

Приложение: ДД 1 таблетка. Един лечебен цикъл включва 28 дни. Лечението е непрекъснато, което означава, че следващата опаковка се започва веднага без прекъсване.

Нежелани реакции: Спонтанно кървене, повишена чувствителност до болка в гърдите, по-рядко – главоболие, световъртеж, тревога, депресия, отпадналост, бесъние, повишена раздразнителност, АХ, тромбофлебит, болки по хода на вените на краката, мускулни крампи, гадене, абдоминални болки, диария, констипация, обилно потене, екзантем, кососпад, вулвовагинит, променено либидо, топли вълни, промени в т.м., кандидоза, алергични прояви.

KLIMONORM[®] (АТС код: G03FA11) (Bayer Pharma AG) – 9 жълти и 12 кафяви филм-таблетки. В 1 *жълта таблетка* има Estradiol valerate 2 mg, а в 1 *кафява* се съдържа Estradiol valerate 2 mg и Levonorgestrel 0,15 mg.

Показания: ХЗТ при рано настъпила менопауза; за лечение на климактерични симптоми в пери- и постменопаузата; предпазване от развитие на климактерична остеопороза.

Приложение: Лечението започва с жълтите филм-таблетки в доза по 1 на ден в продължение на 9 дни. От 10-ия ден се приема по 1 кафява таблетка дневно в продължение на 12 дни. В перименопаузата лечението започва на 4-ия ден от менструацията, а в постменопаузата – по всяко време. Преди започване на всеки нов 21 дневен цикъл има седемдневна пауза. Препаратът може да се приема в продължение на ≥ 10 г.

Противопоказания: Тежки УЧФ, тромбоемболични заболявания, хормоночувствителни тумори, тумори на черния дроб.

G03FB Гестагени и естрогени, секвентни препарати

ESTRADIOL & DIDROGESTERONE (АТС код: G03FB08)

● **Femoston**[®] (BGP Products Ltd.) – 14 керемиденочервени филм-таблетки, съдържащи по 2 mg естрадиол и 14 жълти филм-таблетки, съдържащи по 10 mg дидрогестерон (оп. 28 и 84 бр.). ● **Femoston conti**[®] (BGP Products Ltd.) – филм-таблетки, съдържащи 1 mg естрадиол и 5 mg дидрогестерон в една таблетка (оп. 28 и 84 бр.). ▲ Естрадиолът осъществява пролиферативната фаза на ендометриалния цикъл, а прогестинът дидрогестерон – секреторната фаза.

Показания: ХЗТ при жени с дефинитивна менопауза.

Приложение: При пациентки с менструален цикъл, лечението започва от първия ден на настъпващата менструация. При пациентки в климактерийум лечението може да започне без ограничения. Femoston се назначава по 1 таблетка на ден. Започва се с оранжевите таблетки и се продължава с жълтите.

Взаимодействия: Фенитоинът, фенобарбиталът и други ензимни индуктори намаляват ефектите на препарата.

Нежелани реакции: Повишена чувствителност на млечните жлези, главоболие, вагинални кръвотечения, отоци, обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на препарата, бременност, лактация, естроген-зависими карциноми на половата система, чернодробни заболявания, остри тромбоемболични процеси, вагинални кръвотечения с неизяснена етиология.

TRIAKLIM® (АТС код: G03FB05) (Gedeon Richter Ltd.) – три вида филмирани таблетки (оп. по 28 бр.), съдържащи съответно: I (12 сиви таблетки) – естрадиол 2 mg; II (10 бели таблетки) – естрадиол 2 mg и норетистерон ацетат 1 mg; III (6 розови таблетки) – естрадиол 1 mg.

Показания: За лечение на симптоми на естрогенен дефицит; ХЗТ на постменопаузални симптоми (нощно изпотяване, горещи вълни и други с давност поне 1 г. при жени с интактна матка); профилактика и лечение в менопаузата на последиците от загуба на естрогеновата секреция, вкл. атрофичен вагинит или уретрит.

Приложение: Лечението се назначава след внимателен ендокринологичен, кардиологичен и гинекологичен преглед. Таблетките се приемат в едно и също време на деня в ДД 1 таблетка, като се започва със сивите, после с белите и накрая с розовите таблетки, след което 28-дневният цикъл се повтаря. В хода на лечението, по време на приема на розовите таблетки или в края на приема на белите таблетки, се появява циклично подобно на менструация кървене, което се дължи на отпадане на гестагенната съставка. Ако кървенето е неприемливо продължително, терапията трябва да се прекрати. Ако кървенето спре до 3 седмици след прекратяване на терапията с Triakim, не са необходими допълнителни изследвания. Пациентките, приемащи Triakim, трябва да бъдат редовно прегледвани през всеки 6–7 мес. В случай на непоносимост към лактоза, трябва да се има предвид, че всяка таблетка съдържа около 45 mg лактоза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към някоя от съставките му; бременност; съмнение за рак на гърдата или прекаран в миналото, доказан или подозиран ендометриален карцином, нелекувана ендометриална хиперплазия, тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм), активно или прекарано в миналото артериално тромбоемболично заболяване (angina pectoris, ОМИ, ИМИ), заболяване на черния дроб, порфирия, непоносимост към лактоза.

TRISEQUENS® (АТС код: G03FB05) (Novo Nordisk A/S) – филм-таблетки (оп. 28 бр.). В 1 опаковка се съдържат 12 сини, 10 бели и 6 червени таблетки. В 1 *синя таблетка* има Estradiol 2 mg; в 1 *бяла таблетка* – Estradiol 1 mg и Norethisteron acetate 1 mg; в 1 *червена таблетка* – Estradiol 1 mg. ▲ Trisequens има естрогенно действие (свързано със съдържанието на естрадиол и естриол) и прогестагенно (дължащо се на норетистерона). Естрогенът е дозиран продължително. Прогестагенът се прибавя секвенциално за 10 дни на всеки 28-дневен цикъл.

Показания: ХЗТ на симптомите на естрогенен дефицит; за *профилактика на остеопороза у постменопаузални жени* с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарства, предназначени за профилактика на остеопороза. Опитът при лечение на пациентки >65 г. е ограничен.

Приложение: Ежедневно се приема по 1 таблетка. Започва се със сините таблетки, после белите и накрая червените. След това 4-седмичният курс се повтаря без паузи неколккратно в продължение на 6–12 мес. Ако обаче след първите 3 мес. повлияването на симптомите е незадоволително, може да се мисли за преминаване към по-високо дозиран комбиниран препарат. Препоръчва се редовното следене на артериалното налягане, гърдите и тазовите органи. Лечението се прекратява при поява на тромбоза, жълтеница, мигрена и 6 седмици след хирургическа интервенция.

Нежелани реакции: През първите месеци – гадене, главоболие, кожна пигментация. **Противопоказания:** Бременност, заболявания на черния дроб, рак на гърдата и други малигнени неоплазми, нередовни вагинални кръвотечения, мозъчно-съдови и ССЗ.

G03G Гонадотропини и други овулационни стимуланти

Гонадотропини: Choriogonadotropin (LH), Follitropin alfa (rhFSH), Follitropin beta (rhFSH), Follitropin delta (rhFSH), Lutropin alfa (LH), Menotropins (FSH + LH), Urofollitropin (FSH)
Синтетични овулационни стимуланти (антиестрогени): Clomifene

G03GA Гонадотропини

CHORIONIC GONADOTROPHIN – INN (АТС код: G03GA01)

● **Choriomon®** (BISA Farmaceutici Italia S.r.l.) – прах 5000 IU за инжекционен разтвор във флакон и разтворител 1 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ● **Pregnyl®** (NV Organon) – прах по 1500 IU и 5000 IU за инжекционен разтвор плюс разтворител 2 ml в ампули (оп. по 1, 3, 5, 10 и 50 бр.). ● **Profasi® 2000** (Merck Serono S.p.a.) – сухи ампули 2000 IU, плюс разтворител (оп. по 3 бр.). ● **Profasi® 5000** (Merck Serono S.p.a.) – сухи ампули 5000 IU, плюс разтворител (оп. по 1 бр.). ▲ Хорионгонадотропинът се получава от урината на бременни жени и проявява предимно *лутеинизираща активност*.

Показания: Климактерични и ювенилни кръвотечения, свързани с нарушения в образуването на жълтото тяло и в продукцията на прогестерон; склонност към затлъстяване, съчетано с аменорея; крипторхизъм, евнухоидизъм, impotentio coeundi, азооспермия; aspe juvenillis.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се *мускулно*. При хипогонадотропен хипогонадизъм, диспермия, забавяне темповете на съзряване при мъже препаратът се назначава в доза от 1000 до 2000 IU i.m. 2 до 3 пъти седмично. При *крипторхизъм* се прилага на момчета над 6 г. в доза 1500 IU/2 пъти седмично. Курсът на лечение в този случай продължава 6 седмици, като при необходимост той може да бъде повторен. За *индукция на овулацията* след проведено лечение с Himegon препаратите Pregnyl или Profasi се инжектират еднократно мускулно в доза от 5000 до 10 000 IU. За *поддържане функцията на жълтото тяло* през първите 9 дни след овулацията се правят до три инжектирания в доза от 5000 до 10 000 IU.

Нежелани реакции: Алергични прояви; задръжка на натрий при високи дози (у мъже); кожни обриви.
Противопоказания: Доказани или предполагаеми андрогенни тумори, повишена чувствителност към препарата.

CHORIOGONADOTROPIN ALFA – INN (ATC код: G03GA08)

● **Ovitrelle®** (Merck Serono S.p.a.) – инжекционен разтвор 250 mcg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки, плюс игла за инжектиране (оп. 1 бр.). ● **Ovitrelle®** (Merck Serono S.p.a.) – лиофилизирана прахообразна субстанция 250 mcg във флакони, плюс разтворител 1 ml (оп. по 1, 2 и 10 бр.). Препаратите се *съхраняват* в хладилник при температура от 2 до 8 °C на защитено от светлина място. Те не трябва да замръзват. ▲ Ovitrelle съдържа *хорионгонадотропин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология*. Има същата аминокиселинна последователност като тази на човешкия уринарен хорионгонадотропин. Ovitrelle се свързва и стимулира трансмембрания рецептор на овариалните theca и granulose клетки, който е общ и за LH.

Показания: а) Жени, подложени на *суперовулация (стимулация на овулацията)* преди прилагане на асистиран репродуктивни технологии (АРТ), като *in vitro оплождане (IVF)*. В този случай Ovitrelle се прилага, за да предизвика крайната фаза на фоликулна зрялост и лутеинизация след стимулиране на фоликулния растеж. б) За предизвикане на овулация и лутеинизация при *ануовулаторни или олигоовулаторни пациентки*, след стимулиране на фоликулния растеж.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При жени, подложени на *суперовулация* преди прилагане на АРТ като IVF, 250 mcg (≈ 6500 UI) Ovitrelle се инжектират *подкожно* 24 до 48 h след последното прилагане на FSH или когато е постигната оптимална стимулация на фоликулния растеж. При *ануовулаторни или олигоовулаторни пациентки* Ovitrelle се инжектират *подкожно* 250 mcg (≈ 6500 UI) 24 до 48 h след постигане на оптимална стимулация на фоликулния растеж. На пациентките се препоръчва да имат полов контакт в деня на прилагането на Ovitrelle и на следващия ден. Преди започване на лечение с Ovitrelle трябва да се установят причините за безплодие на двойката и да се оценят евентуалните противопоказания за бременност. Партньорите трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, тумори на хипофизата и хипоталамуса, и ако е необходимо да се приложи подходящо специфично лечение. При пациентки с клинично значими системни заболявания, при които бременността може да доведе до влошаване на здравословното състояние, са нужни специални предпазни мерки, преди прилагане на Ovitrelle. При пациентки, подложени на овариална стимулация, съществува повишен риск от развитие на синдрома свръхстимулация на яйчниците (ССЯ), дължащ се на развитие на множество фоликули. ССЯ може да се превърне в значимо усложнение, характеризиращо се с големи, склонни към руптура овариални кисти, и наличие на асцит, свързан с нарушения на кръвообращението. ССЯ, дължащ се на овариална хиперстимулация, може да се избегне като се прекрати приложението на hCG. Пациентките трябва да се въздържат от coitus или да използват бариерни контрацептивни методи в продължение поне на 96 h. При всички пациентки преди започване и по време на самото лечение трябва внимателно да се проследяват серумните стойности на естрадиол и яйчниковата реакция. Рискът от развитие на гроздовидна бременност в резултат на IVF, е свързан с броя на заместените ембриони. При пациентки, подложени на индукция на овулацията, броят на многоплодните бременности и раждания (предимно на близнаци) е по-висок, в сравнение с този при естествено зачеване. За да се намали рискът от ССЯ и многоплодна бременност, се препоръчват ултразвукови изследвания и проследяване на серумните естрадиолови нива. При ануовулаторни пациентки рискът от ССЯ се увеличава при серумен естрадиол над 1500 pg/ml (5400 pmol/l) и повече от три фоликула с диаметър 14 mm. При АРТ има повишен риск от ССЯ при серумни естрадиолови нива над 3000 pg/ml (11 000 pmol/l) и ≥20 фоликула с диаметър ≥12 mm. Ако стойностите на естрадиола са над 5500 pg/ml (20 000 pmol/l) и при наличие на ≥40 фоликула, може да се наложи на спиране на приложението на hCG. При ануовулаторни пациентки както и при жени, подложени на АРТ, честотата на спонтанните аборти е по-голяма, в сравнение с тази при естествените зачевания, но е сравнима с честотата при жени с други фертилитетни проблеми. При лечение с Ovitrelle е възможна минимална стимулация на щитовидната функция, но нейната клинична значимост не е изяснена. Ovitrelle може да се прилага самостоятелно от пациентките само при условие, че те са добре обучени и имат достъп до съвети от специалист.

Локални НЛР: Болка в мястото на инжектиране. **Системни НЛР:** Главоболие, умора; повръщане, гадене, болка в корема, диария; ССЯ; депресия, раздразнителност, безпокойство. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества; тумори на хипофизата и хипоталамуса; уголемяване на яйчниците или киста, която не се дължи на поликистозно заболяване на яйчниците; гинекологично кървене с неизяснен произход; карцином на яйчниците, матката или млечната жлеза; извънматочна бременност през последните 3 мес.; тромбоемболично заболяване в активна форма, бременност, кърмене. Ovitrelle не трябва да се използва, ако в следните случаи не се постигне ефективно повлияване: първична овариална недостатъчност; малформации на гениталиите, непозволяващи развитието на бременност; постменопаузални жени.

FOLLITROPIN ALFA – INN (ATC код: G03GA05)

● **Bemfola® 75 IU/0.125 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 75 IU/0.125 ml в предварително напълнена писалка (= 5,5 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
● **Bemfola® 150 IU/0.25 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 150 IU/0.25 ml в предварително напълнена писалка (= 11 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*
● **Bemfola® 225 IU/0.375 ml** (Finox Biotech AG) – инжекционен разтвор 225 IU/0.375 ml в предварително напълнена писалка (= 22 mcg r-hFSH) (оп. по 1, 5 и 10 бр.).
● **Gonal F® 75 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 75 UI (= 5,5 mcg FSH) с разтворител 1 ml (оп. по 1 бр.).
● **Gonal-F® 150 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 150 UI (= 11 mcg FSH) с разтворител 1 ml (оп. по 1 бр.).
● **Gonal-F® 300 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 300 UI (= 22 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.).
● **Gonal-F® 450 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 450 UI (= 33 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.).
● **Gonal-F®**

900 UI (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 900 UI (= 66 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Gonal-F® 1050 UI** (Merck Serono S.p.a.) – прахообразна лиофилизирана субстанция 1050 UI (= 77 mcg FSH) с разтворител (оп. по 1 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▼ Представява човешки фоликулстимулиращ хормон (r-hFSH), получен от генетично модифицирани овариални клетки на китайски хамстер. Субкутанната и интрамускулната бионаличност на препаратите е 70%. При многократно приложение на Gonal-F стабилни плазмени концентрации се измерват след 3–4 дни. ▲ Gonal-F стимулира развитието на зрели граафови фоликули.

Показания: За стимулиране развитието на фоликулите и овулацията у жени с хипоталамично-хипофизарна дисфункция, олиго- или аменорея (пациентките отначало получават clomifene); за предизвикване на мултифоликуларна стимулация при жени, подложени на суперовулация в рамките на програма за асистирана репродукция.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Gonal F се инжектира s.c. или i.m. Разтворът за инжектиране се приготвя *ex tempore*. При жени с олиго- или аменорея, дължащи се на хипоталамично-хипофизарна дисфункция, препаратът се инжектира ежедневно. При менструращи жени лечението започва в първите 7 дни на цикъла с ДД 75–150 UI. ДД Gonal F може да бъде увеличавана или намалявана през интервали от 7–14 дни с 37,5–75 UI, за да се получи достатъчна, но не ексцесивна овариална стимулация. В случай, че след 4 седмично приложение пациентката не реагира, лечението се преустановява. При получаване на оптимална овариална реакция 24–48 h след последната инжекция Gonal F еднократно мускулно се инжектира hCG в доза до 10 000 UI, като на двойката се препоръчва да има сексуален контакт на следващия ден. *При жени, подложени на суперовулация в рамките на асистирана репродукция*, лечението започва на 2-ия или 3-ия ден от менструалния цикъл с ДД 150–225 UI. Приложението продължава до достигане на достатъчно развитието най-малко на 3 фоликула, като ДД Gonal F се адаптира към пациентката и може да достигне до 450 UI. За инициране на крайната фаза на узряването на фоликула трябва 24–48 h след последната инжекция Gonal F да се инжектира еднократно мускулно hCG в доза до 10 000 UI.

Взаимодействия: Едновременно приложение на Gonal F с кломифен може да доведе до увеличаване на фоликуларната реакция, а агонистите на GnRH могат да я намалят. Преди започване на лечение с Gonal F трябва да бъдат установени причините за инфертилитета на двойката. Пациентките трябва да се изследват за хиперпролактинемия, тумори на хипофизата и хипоталамуса, хипотиреоидизъм, недостатъчност на надбъбречната жлеза. Честотата на многоплодна бременност при асистирана репродукция зависи от броя на трансферирани яйцеклетки/ембриони. Не могат да се изключат артериални тромбоемболии.

Нежелани реакции: Синдром на свръхстимулация, проявяващ се с абдоминални болки, придружени от гадене, повръщане, увеличаване на т.м.; много рядко – увеличение на яйчиците със задръжка на течности в коремната или гръдната кухина, тромботични явления (в такива случаи лечението се прекратява). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Gonal F; бременност, лактация; тумори на хипофизата или хипоталамуса; първичната овариална недостатъчност; уголемяване на яйчиците, овариални кисти; вагинално кървене с неизяснена етиология; сарцинома ovarii, сарцинома uteri, сарцинома mammae; фиброзни тумори на матката; изменения в половите органи, които правят бременността невъзможна.

FOLLITROPIN BETA – INN (АТС код: G03GA06)

● **Puregon®** (NV Organon) – инжекционен разтвор 50 и 100 UI/0,5 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); лиофилизирана субстанция по 50, 75 и 150 UI в ампули с разтворител (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.); инжекционен разтвор в патрон 300 UI/0,36 ml и 900 UI/1,08 ml (оп. по 1 бр.). Съдържа човешки *фоликулостимулиращ хормон* (rhFSH). Puregon съдържа човешки *фоликулостимулиращ хормон* (rhFSH), който е получен чрез рекомбинантна ДНК технология. В молекулата на Puregon е възпроизведена аминокиселинната последователност на нативния FSH. ▼ *Субкутанната и интрамускулната бионаличност на Puregon® е 77%, t_{max} е 12 h, а терминалният му t_{1/2} – 40 h.* Поради забавеното елиминиране на препарата ТПК се достигат 24–40 h след неговото инжектиране. При повторно прилагане на една и съща доза плазмените концентрации са около 1,5–2 пъти по-високи в сравнение с тези, измерени след еднократно приложение. ▲ Puregon® стимулира развитието на зрели граафови фоликули. Неговият ефект е по-силен този на урфолитропина и FSH от друг произход (напр. получен от урина).

Показания: Инфертилитет, свързан с ановулация (вкл. яйчникова поликистоза); контролирана суперовулация в програми за асистирана репродукция – екстракорпорално оплождане/пренасяне на ембриони (IVF/ET), пренасяне на гамети в маточните тръби (GIFT), интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ICSI) и др.

Рискова категория за бременността: X.

Приложение: Puregon се прилага в по-ниски дози от тези на препаратите, съдържащи FSH, получени от урина. Дозировката трябва да се индивидуализира, да се съчетае с ултразвуков контрол и мониториране на плазменото ниво на естрадиола. При *ановулация* лечението започва с ДД 50 UI, инжектирани най-малко в 7 последователни дни. Ако не се получи овариален отговор, ДД се повишава до установяване на доминантен фоликул с ултразвукови размери 18 mm и/или плазмени концентрации на естрадиола от 1000 до 3000 pmol/l. В повечето случаи това се постига с приложение на Puregon в продължение на 7–14 дни. След това третирането с Puregon се прекратява и се предизвиква овулация с човешки хоригонадотропин, инжектиран мускулно в доза от 5000 до 10 000 UI. За получаване на *контролираната овариална хиперстимулация* Puregon се инжектира подкожно в по-високи дози (от 100–150 UI през първите 4 дни и ПД 100–300 UI през 6–12 дни). При установяване най-малко на 3 фоликула с размери 16–20 mm и естрадиолови нива от 1000 до 1300 pmol/l се инжектират 5000 до 10 000 UI hCG и яйцеклетките се изтеглят след 30–35 h. Преди започване на лечението е необходимо е да се направи преглед за изключване на анатомични генитални аномалии. Необходимо е да бъдат изключени също ендокринни заболявания на щитовидната жлеза, надбъбреците или хипофизата. По време на терапията регулярно се провежда ултразвуков контрол на развитието на фоликулите и се измерват плазмените нива на

естрадиола. В отделни случаи е възможно рязко увеличаване на плазмените концентрации на естрадиола (>2 пъти в 2–3 последователни дни). При установяване на овариална хиперстимулация приложението Puregon незабавно се прекратява. В такива случаи не се препоръчва забременяване и не се прилага hCG.

Взаимодействия: Кломифен засилва фоликуларните ефекти на rhFSH, а агонистите на GnRH ги намаляват.

Нежелани реакции: Симптоми на леко изразена хиперстимулация – СЧ оплаквания, гадене, диария, болки в гърдите, леко до умерено увеличение на яйчниците; рядко – овариална хиперстимулация, застрашаваща живота на пациентката (големи овариални кисти със склонност към руптури, асцит, хидроторакс, увеличаване на т.м., тромбоемболични усложнения). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Puregon; бременност, кърмене; тумори на хипофизата или хипоталамуса; първичната овариална недостатъчност; уголемяване на яйчниците, овариални кисти; вагинално кървене с неизяснена етиология; рак на яйчниците, матката или гърдата; фиброзни утеринни тумори; изменения в половите органи, изключващи бременност.

FOLLITROPIN DELTA – INN (ATC код: G03GA00)

● **Rekovelle®** (Ferring Pharmaceuticals A/S) – инжекционен разтвор 12 mcg/0,36 ml в един пълнител (картридж) плюс три инжекционни игли; инжекционен разтвор 36 mcg/1,08 ml в един пълнител (картридж) плюс шест инжекционни игли; инжекционен разтвор 72 mcg/2,16 ml в един пълнител (картридж) плюс девет инжекционни игли за писалки за инжектиране. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Има подожна бионаличност около 64% и терминален полуживот от 24 до 40 h. ▲ Recovelle е рекомбинантен човешки FSH. Най-важният ефект от неговото парентерално приложение е развитието на няколко зрели фоликула.

Показания: Контролирана овариална стимулация за развитие на множество фоликули у жени, подложени на АРТ (например *in vitro* оплождане) или цикъл на ICIS.

Приложение: Recovelle се инжектира *подкожно*. Дозировката му се определя индивидуално с цел да се получи отговор от страна на яйчниците, свързан с по-благоприятен профил на безопасности ефикасност, така че да се избегне синдромът на овариална хиперстимулация. Продуктът се дозира в mcg. Схемата на прилагане е специфична за Recovelle и неговата дозировка е неприложима към други гонадотропини. При първия цикъл на лечение индивидуалната ДД се определя въз основа на серумната концентрация на антимюлеровия хормон (AMH) при жената и нейната т.м. в kg. Дозата трябва да се базира на резултати от определянето на AMH през последните 12 мес., измерени чрез диагностичния тест на Roche: ELECSYS AMH Plus имунологичен тест. Нужно е индивидуалната ДД да се поддържа през целия период на стимулиране. При жени с AMH < 15 pmol/l ДД Recovelle е 12 mcg, независимо от т.м. При жени с AMH ≥ 15 pmol/l ДД Recovelle се намалява от 0.19 до 0.10 mcg/kg в зависимост от повишаването на AMH (дадено в таблицата). Дозата трябва да се закръгли до най-близките 0.33 mcg, за да съвпадне със дозироващата скала на писалката на инжектиране. За прецизно изчисляване на дозата на Recovelle, теглото на пациентката трябва да се измерва непосредствено преди започване на стимулацията, без връхна дреха и обувки.

Таблица G3. Дозирание на Recovelle

AMH	< 15 pmol/l	15–16 pmol/l	17 pmol/l	18 pmol/l	19–20 pmol/l	21–22 pmol/l	23–24 pmol/l	25–27 pmol/l	28–32 pmol/l	33–39 pmol/l	≥ 40 pmol/l
Фиксирана ДД Recovelle	12 mcg	0.19 mcg	0.18 mcg	0.17 mcg	0.16 mcg	0.15 mcg	0.14 mcg	0.13 mcg	0.12 mcg	0.11 mcg	0.10 mcg

Лечението с Recovelle стартира на ден 2 или ден 3 от началото на менструалното кървене и продължава до адекватно развитие на фоликулите (≥ 3 фоликула ≥ 17 mm), което се наблюдава обикновено до деветия ден от лечението (но варира от 5-ия до 20-ия ден). Инжектира се ЕД от 250 mcg рекомбинантен човешки хорионгонадотропин или 5 000 IU човешки хорионгонадотропин за предизвикване окончателно узряване на фоликулите.

При следващите цикли на лечение ДД Recovelle трябва да се поддържа или изменя според овариалния отговор на пациентката спрямо предишния цикъл. Ако пациентката е имал адекватен овариален отговор при предишния цикъл, без развитие на овариална хиперстимулация, се прилага същата ДД. В случай на недостатъчен овариален отговор обаче, ДД при следващия цикъл трябва да се увеличи с 25 или 50%, в зависимост от степента на наблюдавания отговор. От друга страна, в случай на овариален хиперотговор при предишния цикъл, ДД в следващия цикъл трябва да се намали с 20 или 33%. При пациентки, които са развили овариална хиперстимулация или са били изложени на риск от такъв синдром при предишния цикъл, ДД за следващия цикъл е с 33% по-ниска от дозата, използвана по време на цикъла, през който е настъпила овариалната хиперстимулация или рискът от нея. МДД Recovelle е 24 mcg.

Нежелани реакции: Главоболие, сънливост, замайване, гадене, повръщане, диария или запек, болка в таза, овариална хиперстимулация, умора, промени в настроението, повишена чувствителност или болка в гърдите, вагинален кръвоизлив. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, хипоталамични или хипофизни тумори, поликистозни яйчници, гинекологични кръвоизливи с неясен произход, сарцинома ovarii, рак на матката или гърдата; първична овариална недостатъчност, несъвместими с бременност малформации на репродуктивните органи или маточни фиброзни тумори.

HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPHIN – INN (ATC код: G03GA02)

● **Menogon®** (Ferring GmbH) – прах 75 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 2 ml разтворител в ампули (оп. по 5 и 10 бр.). ● **Menopur®** (Ferring GmbH) – прах за инжекционен разтвор по 75, 600 и 1200 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 5 бр.). ● **Menotrophin LG®** (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах за

инжекционен разтвор по 75 и 150 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр. плюс 1 игла за разтваряне и 1 игла за i.m. инжектиране). ● **Meriofert**[®] (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах по 75 и 150 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Meriofert PFS**[®] (Laboratoires Genévrier SA) – лиофилизиран прах по 75 и 150 IU за инжекционен разтвор в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр. с две стерилни игли). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Merional**[®] (IBSA – Institut Biochimique SA) – прах за инжекционен разтвор по 75 и 150 IU в стъклени флакони плюс 1 ml разтворител в ампули (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Menotropins** (USAN). ▲ Менотропините съдържат FSH и LH в съотношение 1:1. Получават се от *урината на жени в менопауза*. По-дългият полуживот на FSH в сравнение с LH е причината да проявява предимно фоликулостимулиращо действие на менотропиновите препарати. При жените менотропините стимулират развитието и узряването на фоликула, с което се повишава продукцията на естрогени. Така се подпомага пролиферацията на ендометриума, имплантацията и нидацията на оплодената яйцеклетка. При мъжете менотропините стимулират сперматогенезата.

Показания: Жени с *инфертилитет*, дължащ се на хипоталамична хипофизарна недостатъчност; *аменорея*, синдром на Chiari-Frommel, синдром на Argonz Del Castillo, синдром на Sheenan, лутеална недостатъчност; за стимулиране на сперматогенезата у мъже хипоталамично-хипофизарна недостатъчност, хипогонадизъм и хипогонадотропен евнухидизъм, олигоспермия, някои форми на азооспермия.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: (1) *За индукция на овулацията* лечението с препарата се провежда, докато нивата на естрогените и големината на доминиращия граафов фоликул покажат, че пациентката е в овулативна фаза (естрогени в плазмата 1 до 3 pmol/l); естрогени в урината от 180 до 514 pmol/24 h; цервикален индекс ≥ 8 пункта (по Insler). Не се препоръчва прилагането на менотропини повече от 10 до 12 последователни дни. Съществуват различни схеми. Според една от тях лечението започва на 4-ия или 5-ия ден след една спонтанна менструация или индуцирана хеморагия. Препаратът се инжектира ежедневно мускулно по 75 IU/24 h в продължение на 9 до 12 дни или докато се получи адекватна големина на фоликула, определяна чрез ежедневен контрол на нивото на естрогените или посредством ултразвук. Ако не се наблюдава очакваният резултат, лечението може да продължи с два пъти по-висока ДД или да бъде прекъснато. На 24-ия или 28-ия час след последната инжекция менотропин се прилага еднократно хорионгонадотропин в доза 10 000 IU i.m. Овулацията настъпва обикновено след 32 до 48 h. (2) При мъже лечението започва с инжектиране на 2000 до 5000 IU хорионгонадотропин i.m. 2 до 3 пъти седмично, за да се осигури адекватна маскулинизация. Това може да продължи 4 до 6 мес. Ако резултатът е изключително от андрогенен тип, се прилагат три пъти седмично по 75 IU менотропини и два пъти седмично по 2000 IU хорионгонадотропин. Това лечение трябва да бъде съобразено с биологичния цикъл на сперматогенезата (около 90 дни) и следователно да се провежда без прекъсване 3 до 4 мес. Ако след 4-месечно лечение пациентът не покаже повишена сперматогенеза, терапията може да бъде продължена със 150 IU Pergonal 3 пъти седмично и с 2000 IU хорионгонадотропин два пъти седмично. Продължителността е ≥ 3 мес. По време на лечението е необходимо да се проследява спермограмата поне веднъж месечно.

При *жени* препаратът трябва да се прилага в добре адаптирани дози, за да се предотврати развитието на овариална дисфункция или многоплодна бременност. Необходимо е клинично и ендокринологично изследване ежедневно по време на цялото лечение и две седмици след приключването му. Опасността от проява на реакции на свръхчувствителност се повишава след последващото приложение на хорионгонадотропин. При установяване на много високи нива на естрогени в кръвната плазма или клинични данни за овариална свръхстимулация лечението с менотропини и хорионгонадотропин се прекратява. При *млади мъже* по време на лечение на хипогонадизъм и хипогонадотропен евнухидизъм е нужен внимателен клиничен и ендокринологичен контрол, за да се предотврати преждевременно и свръхнормално развитие на гонадите.

НЛР при жени: Локална реакция на мястото на инжектирането, понякога придружена с повишаване на температурата и ставни болки. **НЛР при мъже:** Гинекомастия. **Противопоказания при жени:** Бременност, стерилитет (несвързан с недостатъчност в развитието на фоликулите с изключение на пациентки, които са подложени на *in vitro* оплождане), овариални кисти, гинекологични кръвотечения с неуточнена етиология, хипергонадотропна овариална недостатъчност, хиперпролактинемия, дисфункция на щитовидната жлеза и надбъбреците, карцином на яйчиците, ендометриума или млечните жлези, тумори на хипофизата или хипоталамуса. **Противопоказания при мъже:** Преждевременен пубертет, дисфункция на щитовидната и надбъбречните жлези; тумори на хипофизата или хипоталамуса, карцином на простатата.

UROFOLLITROPIN – INN (АТС код: G03GA04)

● **Bravelle**[®] 75 (Ferring GmbH) – прах 75 IU и разтворител за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 5 и 10 бр.).

● **Fostimon**[®] (Ibsa Farmaceutici Italia Srl) – прах 75 и 150 IU и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ▼ Представява *човешки фоликулостимулиращ хормон* (hFSH), получен от урината на жени в менопауза. Метаболизира се в около 90% в черния дроб. Елиминирането му протича в две фази. Плазменният полуживот на първата фаза е 4 h, а на втората е 70 h. Метаболизира се в около 90% в черния дроб. ▲ Стимулира растежа и узряването на фоликулите и засилва естрогенната продукция.

Показания. Използването на FSH, последвано от приложение на хорионгонадотропин, е показано за *индукция на овулация* при пациентки с нарушено хормонално равновесие. При последното плазмените нива на LH са неадекватно и абнормно повишени в сравнение с нивото на FSH. Целта на лечението е за няколко дни с помощта на индивидуализирано дозиране на урофолитропин да се постигне узряване на един граафов фоликул, след което с приложението на хорионгонадотропин да се предизвика овулация. Препаратът се използва още при поликистозен

овариален карцином, аменорея, ановулаторни цикли, лутеална инсуфициенция с повишено LH/FSH съотношение, при *in vitro* фертилизация/пренасяне на ембриона (IVT/ET), пренасяне на оплодени яйцеклетки вътре в маточните тръби (GIFT) и интрацитоплазмено инжектиране на сперма (ICSI).

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжектира се мускулно. (1) За *индукция на овулацията* лечението протича в две фази. През първата урофолитропин се инжектира от 75 до 150 UI/24 h. Узряването на фоликула се контролира чрез определяне на нивата на естрогените в кръвта или урината. Клиничното изследване включва измерване на базалната температура, определяне на цервикалната слуз и измерване на големината на доминиращия фоликул чрез ултразвуков метод. Препаратът се прилага докато се установи, че пациентката се намира в предовулаторна фаза (плазмени естрогени 1.1 до 3 pmol/ml, естрогени в урината 180 до 514 pmol/24 h), среден диаметър на доминиращия фоликул ≥ 18 mm; цервикален индекс ≥ 8 пункта (по Insler). Не се препоръчва приложението на урофолитропин по-дълго от 10 до 12 последователни дни. През втората фаза, за да се предизвика овулация, един ден след последната инжекция урофолитропин мускулно се инжектират 5000 до 10 000 UI хорионгонадотропин. Овулацията обикновено настъпва 32 до 48 h по-късно. В случай на неуспех на следващия ден се инжектира отново хорионгонадотропин, но не трябва да се прилагат повече от три инжекции в три последователни дни. Ако въпреки установена овулация не настъпи бременност, лечението се повтаря по същата схема в продължение най-малко на още два цикъла. При продължителен неуспех може да се проведе лечение с по-високи дози, но при стриктен ендокринологичен и ултразвуков контрол. МДД урофолитропин е 600 UI i.m. (2) За *индукция на мултиплено зреење на фоликули в рамките на програма за изкуствено оплождане in vitro* в първата фаза се инжектират 150 до 300 UI/24 h урофолитропин, докато се достигне удовлетворяващо мултиплено узряване на фоликулите. При едновременно приложение на хорионгонадотропин дозировката на урофолитропин се намалява. Във втората фаза се предизвиква овулацията чрез еднократно инжектиране на 5000 до 10 000 UI хорионгонадотропин.

Нежелани реакции: Повръщане, уртикариални обриви, повишена чувствителност на гърдите, болка в мястото на инжектиране. **Противопоказания:** Бременност, преждевременна менопауза, неовулаторен стерилитет, хиперпролактинемия, дисфункция на щитовидната жлеза, овариални карциноми, тумори на хипофизата и хипоталамуса. Преди започване на лечение с FSH трябва да се изяснят фертилитетните възможности на партньора.

G03GB Синтетични овулационни стимуланти

CLOMIFENE – INN (АТС код: G03GB02)

● **Clostilbegyt®** (Egis Pharmaceuticals Public Limited Company) – таблетки 50 mg (оп. 10 бр.). ▲ Кломифен е синтетично нестероидно средство – *естрогенен антагонист*. Той се свързва с цитозолния естрогенен рецептор и предотвратява свързването на естрогените; прекъсва обратната връзка с аденохипофизата, *стимулира продукцията на гонадотропини, особено на FSH*, и по този механизъм *стимулира овулацията*.

Показания: Ановулаторни нарушения в менструалния цикъл от централен произход, инфертилитет, вторична аменорея и олигоменорея от различен произход; аменорея, свързана с приемане на орални хормонални контрацептиви; галакторея, олигоспермия, синдрома на Stein–Loventhal, синдрома на Chiari–Frommel. Кломифен е неефективен при първична хипофизарна или овариална недостатъчност.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: При *ановулаторни нарушения* лечението започва от 5-ия ден на цикъла с 50 mg p.o. в продължение на 5 дни. Овулацията настъпва между 11-ия и 15-ия ден на цикъла. Ако овулацията не настъпи, трябва да се проведе втори курс с кломифен. В този случай се започва също от 5-ия ден на следващия цикъл, но препаратът се прилага в двойно по-големи дози – 50 mg/12 h в пет последователни дни. Ако и след втория курс с кломифен не настъпи овулация, може да се проведе трети петдневен курс с доза 150 mg/24 h. Максималната курсова доза кломифен за един петдневен цикъл е 750 mg. При *аменорея, предизвикана от хормонални контрацептиви*, препаратът се прилага по 50 mg дневно 5 дни. При *олигоспермия* кломифенът се приема в ДД 50 mg в продължение на 6 седмици.

Нежелани реакции: При *предозиране* се наблюдават световъртеж, главоболие, повръщане, депресия, отпадналост, безсъние, затлъстяване, гастралгии, зрителни смущения, засилване на кръвотечението, кистозно увеличение на яйчниците (предимно при синдрома на Stein–Loventhal), алопеция, дерматит, двуплодна бременност, микционни смущения. **Противопоказания:** Бременност, чернодробни заболявания, кисти и неоплазми на яйчника, хипофизарни функционални нарушения, кръвотечения; водачи на моторни превозни средства и лица, работещи на големи височини (поради смущения в зрението, които са временни, но могат да се развият при терапия с кломифен).

G03H Антиандрогени

G03HA Антиандрогени, самостоятелно

BICULATAMIDE (вж. гл. L02BB)

CYPROTERONE – INN (АТС код: G03HA01)

● **Androcur®** (Bayer Pharma AG) – таблетки 50 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Androcur Depot®** (Bayer Pharma AG) – маслен разтвор 300 mg/3 ml с депо ефект в ампули (оп. 3 бр.). ● **Androterone®** (ITC Farma s.r.l.) – таблетки 50 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Cyproterone Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 100 бр.).

Показания: *Мъже* – за понижаване патологично повишена сексуалната активност; неоперабилен РПЖ (след или без предшествващо хирургично лечение); *жени* – тежки симптоми на андрогенизиране; *деца* – идиопатична преждевременна полова зрялост.

Приложение: *За потискане на либидото при сексуални отклонения* у мъже препаратът се назначава *орално* от 50 до 100 mg два пъти на ден. ПД в този случай е 25 mg/12 h. Премаването на ПД, както и спирането на ципротерон се извършва постепенно, като през няколко седмици ДД се намалява с 25 mg. *За потискане на либидото при сексуални отклонения може да се използва и депо-формата.* Тя се инжектира дълбоко мускулно по 300 mg веднъж на 10 до 14 дни. При незадоволителен ефект тази доза може да се удвои. Обратно, при добър терапевтичен резултат се прави опит за намаляване на дозата като се удължават постепенно интервалите между инжекциите. Необходимо е продължително поддържащо лечение с ципротерон ацетат с цел да се получат стабилни терапевтични ефекти. При *неоперабилен РПЖ* препаратът се приема *орално* от 100 до 150 mg два пъти на ден. Таблетките се приемат с малко течност след хранене. За същата цел може да се използват и депо-ампулите ципротерон. При неоперабилен РПЖ след отстраняване на тъкан от тестисите препаратът се инжектира мускулно в доза 300 mg/14 дни, а без такава операция – по 300 mg/7 дни.

Противопоказания: Бременност, лактация, чернодробни заболявания, иктер, синдром на Дубин-Джонсън и Ротор, предшествващи или съпътстващи чернодробни тумори, тежки депресивни състояния, тежък ЗД, тромбоемболии, сърповидноклетъчна анемия.

ENZALUTAMIDE (вж. гл. L02BB)

FLUTAMIDE (вж. гл. L02BB)

G03HB Антиандрогени и естрогени

CLIMEN® (АТС код: G03HB01) (Bayer Wiemar GmbH und Co.KG; Bayer Pharma AG; Schering AG) – 11 бели и 10 розови филм-таблетки (оп. 1x21 бр. и 3x21 бр). *Белите филм-таблетки* съдържат само по 2 mg естрадиол, а *розовите* – по 2 mg естрадиол и 1 mg ципротерон (антиандроген с прогестагени свойства).

Показания: Като субституираща хормонална терапия при климактерични разстройства, за профилактика на остеопороза и ССЗ в постменопаузата, при естрогенна недостатъчност след овариектомия по повод на неонкологични заболявания, първична и вторична аменорея.

Приложение. Climen се приема *ежедневно орално* от 5-ия до 25-ия ден на менструалния цикъл, като се започва с белите филм-таблетки. След 7 дни пауза триседмичният курс се повтаря.

Нежелани реакции: Напрежение в гърдите, промени в теллото, повдигане, промени в либидото, главоболие, понижено настроение. **Противопоказания:** Бременност, лактация, жълтеница, тумори на черния дроб, тромбози, сърповидноклетъчна анемия, нарушена липидна обмяна, херпесни инфекции, тежък ЗД, тежка БН.

ETHINYLESTRADIOL & CYPROTERONE (АТС код: G03HB01)

• **Chloe®** (Zentiva a.s.) – жълто-оранжеви филмирани таблетки 21 бр. и бели (плацебо) таблетки 7 бр. (общо в оп. по 28 или 3 x 28 бр.). Жълто-оранжевите таблетки съдържат по 2 mg ципротерон ацетат и 35 mcg етинилестрадиол. • **Diane® 35** (Bayer Pharma AG) – обвити таблетки, съдържащи 35 mcg етинилестрадиол и 2 mg ципротерон ацетат (оп. по 21 и 63 бр.). • **Melleva®** (Medico Uno Worldwide) – обвити таблетки, съдържащи 35 mcg етинилестрадиол и 2 mg ципротерон ацетат (оп. по 21, 61 и 126 бр.). ▲ Ципротерон е антиандрогенен. Той конкурентно блокира андрогенните рецептори в мастните жлези и космените фоликули и намалява симптомите на андрогенизация у жената. Освен това притежава известна гестагенна активност (потиска овулацията и инхибира продукцията на гонадотропини). Етинилестрадиолът е естроген. Той засилва ановулаторния ефект на ципротерона.

Показания: Андрогензависими заболявания у жени (acne papulopustulosa, acne nodulocystica, alopecia androgenica, хирзутизъм), орална хормонална контрацепция на жени, показали симптоми на андрогенизация.

Приложение: Лечението започва от 1-ия ден на менструалния цикъл (1-ви ден на кървенето). Прилага се орално по 1 таблетка дневно в продължение на 21 дни. Прави се пауза от 7 дни, през която настъпва менструално-подобно кървене. На 28-ия ден започва нов лечебен курс с препарата. Лечението на тежките форми на акне продължава около 6 мес. Лечението на андрогенната алоpecia и хирзутизъм продължава около 1 г. При липса на терапевтичен резултат към лечението с Diane може да се добави ципротерон.

Взаимодействия: Лекарствата ензимни индуктори (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) засилват метаболизма на хормоните, съдържащи се в Diane и намаляват плазмените им концентрации. По време на лечение не се прилагат други хормонални контрацептивни средства.

Нежелани реакции: Чувство на напрежение в гърдните жлези, намалено либидо, увеличаване на т. м., гадене, междуменструално кървене, главоболие, хипертензия, хлоазма. **Противопоказания:** Тежки УЧФ, чернодробни тумори, синдром на Dubin-Jonsonh, синдром на Rotor, склонност към тромбообразуване, сърповидно-клетъчна анемия, тумори на млечната жлеза и матката, ендометриоза, тежък захарен диабет, хиперлипидемия; herpes gestationis, отосклероза, бременност, лактация; мъже.

G03X Други полови хормони и модулатори на половата система

G03XA Антигонадотропини и подобни лекарства

☞ Синтетичният стероид *danazol*, ендогенните андрогени, естрогените и прогестеронът инхибират секрецията на GnRH. Само прогестеронът обаче проявява този ефект в дози, в които не повлиява забележимо периферните тъкани.

АНТИГОНАДОТРОПНИ ЛЕКАРСТВА

Аналози – антагонисти на GnRH: Cetrorelix, Ganirelix

Аналози – агонисти на GnRH: Buserelin, Goserelin, Leuprorelin (Leuprolide), Nafarelin, Triptorelin

Непептидни антагонисти на GnRH: Danazol

DANAZOL – INN (АТС код: G03XA01)

● **Danol*** – капсули 200 mg (оп. по 100 бр.). ▲ Danazol е синтетичен стероид, който *потиска секрецията на GnRH, респ. на LH и FSH*. След прекратяване на прилагането му нормалната хормонална функция се възстановява.

Показания: Ендометриоза, benignени неоплазми на млечната жлеза; първична менорагия, предменструален синдром; гинекомастия и други ендокринни нарушения, при които с потискането на LH и FSH се очаква постигане на терапевтичен ефект; наследствен ангионевротичен оток; първичен преждевременен пубертет.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: На възрастни danazol се предписва орално в ДД 200–800 mg, разделени на 2–4 приема. При ендометриоза се започва с 400 mg дневно, като терапията продължава 6 мес., рядко – по-дълго. При *доброкачествени заболявания на млечната жлеза* ДД е 300 mg, а курсът на лечение е 3–6 мес. При *първична менорагия и предменструален синдром* danazol се предписва в ДД 200 mg в продължение на 3 мес. При мъже с *гинекомастия* се препоръчва ДД 200–600 mg. За лечение на *вроден ангиоедем* началната ДД е 600 mg, като тя се намалява постепенно до ПД 200 mg/24 h. При деца единствената индикация за приложение на danazol е *ранният пубертет*. В този случай препаратът се предписва в ДД 100–400 mg.

Предупреждения: Във високи ДД danazol инхибира овулацията, но в ниски не я повлиява. Затова по време на терапия с danazol трябва да се използват механични противозачатъчни средства. Преди започване на лечението трябва да се изключат бременност, карцином на млечната жлеза, карцином на простатата. Danazol не трябва да се приема по време на бременност поради възможен андрогенен ефект върху женския фетус. Препоръчва се лечението да започва от първия ден на менструалния цикъл. При аменорея трябва да се направи тест за бременност. По време на лечението е необходимо периодично проследяване на чернодробната функция.

Взаимодействия: Danazol засилва ефекта на оралните антикоагуланти.

Нежелани реакции: *Андрогенни* – акне, себорея, задръжка на течности, умерен хирзутизъм, намаление на бюста, загрубване на гласа, увеличаване на т.м., рядко – алопеция. *Хипоестрогенни* – зачервяване на лицето, повишено изпотяване, вагинит, нервност, емоционална лабилност, аменорея. *Други НЛР* – тромбоцитопения, повишаване нивата на серумните трансаминизи, мускулни крампи, кожни обриви. **Противопоказания:** Бременност, лактация, порфирия, РМЖ, кървене от гениталиите (до изключване на карцином); карцином на простатата; тежки увреждания на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция; ЗД; свръхчувствителност към danazol или някоя от неговите съставки.

G03XB Модулатори на прогестероновите рецептори

MIFEPRISTONE – INN (АТС код: G03XB01)

● **Mifegyn®** (Exelgyn) – таблетки 200 mg (оп. по 1, 3, 15 и 30 бр.). ● **Mifepristone Linepharma®** (Linepharma International Ltd) – таблетки 200 mg (оп. по 1 и 30 бр.). ▲ *Mifepristone е антипрогестаген*. Той се конкурира с прогестерона за едноименните рецептори и потиска неговите ефекти. По време на бременност сенсibiliзира миометриума към контракции като индуцира действието на простагландините, а също така предизвиква омекване и разширение на маточната шийка. Максимален *абортивен ефект* се постига, ако простагландините се приложат 36 до 48 h след мифепристон.

Показания и приложение на Mifegyn®: (1) *За медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност:* а) до 49 дни от началото на аменореята мифепристон Mifegyn® се приема перорално като ЕД от 600 mg (респ. 3 таблетки Mifegyn® по 200 mg), последвана след 36 до 48 h от прилагане на PG₁ аналог (misoprostol – 400 mcg p.o. или gemeprost – 1 mg per vaginam); б) между 50-ия и 63-ия ден от началото на аменореята се приемат еднократно 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) перорално, последвани след 36 до 48 h от прилагане на утеротоничен простагландинов аналог (мизопроствол 0.4 mg перорално или гемепрост 1 mg интравагинално). *Алтернативно може да се използва мифепристон в доза 200 mg като ЕД, последвана след 36 до 48 h от вагиналното приложение на гемепрост в доза 1 mg.* (2) *За размекване и разширяване на collon uteri преди хирургично прекъсване на бременността през първия триместър* се приемат 200 mg мифепристон, последвана след 36 до 48 h (но не по-късно!) от хирургично прекъсване на бременността. (3) *За подготовка за действието на утеротонични простагландинови аналози при прекъсване на бременност по медицински причини след първия триместър* се приемат 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) орално като ЕД, последвана след 36 до 48 h от прилагане на утеротоничен простагландинов аналог, като тази процедура може при необходимост да се повтаря толкова често, колкото е необходимо. (4) *За предизвикване на родилна дейност при вътрематочна смърт на фетуса при пациентки, при които не може да се използват простагландини или окситоцин*, се приемат орално в два последователни дни по 600 mg мифепристон (= 3 таблетки) като ЕД. Родилната дейност трябва да се предизвика по обичайните методи, ако тя не е започнала до 72-ия час след приемане на първата доза мифепристон.

Показание и приложение на Mifepristone Linepharma®: За лекарствено прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност до 63 дни от началото на аменореята се приемат еднократно перорално 200 mg Mifepristone Linepharma® (тази доза не трябва да се превишава!), последвано след 36 до 48 h от интравагинално приложение на 1 mg gemeprost (PG₁ аналог). Необходимо е бременната да бъде информирана за: а) за необходимостта от комбинирана терапия с простаглантин аналог, който се прилага при второ посещение; б) необходимост от контролен преглед (3-то посещение) в рамките на 14 до 21 дни след приема на Mifepristone Linepharma, за да се провери дали извърлянето на ембриона е пълно; в) непренебрежимия риск от евентуален неуспех, който повелява използването на друг метод за прекъсване на бременността.

Предупреждение: За медикаментозно прекъсване на бременността антипрогестагенът мифепристон в комбинация с PG₁ аналози може да се предписва и прилага от медицински специалисти само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответните държави. Метабоизмът на мифепристон се осъществява при участие на CYP3A4, поради което неговата активност е възможно да бъде повлияна от ензимни инхибитори (кетоназол, итраконазол, кларитромицин) или индуктори (фенитоин, фенобарбитал) на същите изоензими. Липсвата клинични данни за използване на мифепристон при жени под 18 г.

Нежелани реакции: С честота над 10% – главоболие, гадене повръщане, диария, болки в корема, много чести контракции или спазми на матката (в часовете след приема на простагландин), вагинално кървене, умора, втрисане, замаяване; с честота от 1% до 10% – продължително кървене след аборт, ендометрит, напрежение в гърдите, загуба на съзнание; с честота от 0,1% до 1% – инфекция, горещи вълни, хипотензия, кожни обриви, сърбеж, хеморагичен шок, салпингит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към мифепристон и/или простагландини, хронична надбъбречна недостатъчност, фармакотерапевтично неовладяна бронхиална астма, наследствена порфиририя, непотвърдена посредством ултразвук или биотест бременност, бременност след 63-ия ден, съмнения за извънматочна бременност.

MIFEPRISTONE & MISOPROSTOL (ATC код: G03XB51)

● **Medabon®** (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) – комбинирана опаковка от пет таблетки, включваща 1 перорална таблетка от 200 mg Mifepristone и 4 влагалищни таблетки по 0.2 mg Misoprostol със *синергичен абортивен ефект*. ▲ *Mifepristone* (ATC код: G03XB01) е синтетичен стероид, притежаващ антипрогестеронова и антиглюкокортикоидна активност. Той се конкурира с прогестерона за едноименните рецептори и потиска неговите ефекти. По време на бременност мифепристон сенсibiliзира миометриума към контракции като индуцира действието на простагландините, а също така предизвиква омекване и разширение на маточната шийка. Максимален *абортивен ефект* се постига, ако простагландините (в случая мизопростал) се приложат 36 до 48 h след мифепристон. *Misoprostol* (ATC код: G02AD06) е синтетичен аналог на PGE₁, притежаващ утеротонична активност. Предизвиква контракции на миометриума и релаксира маточната шийка, като улеснява разтварянето на collum uteri и изхвърлянето на ембриона. Действието на мизопростал започва около 20 min след неговата влагалищна апликация, като маточните контракции се засилват непрекъснато в продължение на около 4 h. През това време пациентката трябва да е хоспитализирана и внимателно наблюдавана.

Показания: За лекарствено прекратяване на развиваща се вътрематочна бременност до 63 дни от началото на аменореята при жени над 18 г.

Приложение: Отначало се приема перорално еднократно 200 mg мифепристон (= 1 таблетка). След 36 до 48 h по-късно дълбоко във влагалището се въвеждат 0.8 mg мизопростал (= 4 вагинални таблетки: по две таблетки от всяка страна на маточната шийка във влагалищния свод). Пациентката трябва да остане легнала поне в продължение на 30 min. Ако малко след поглъщане на таблетката мифепристон пациентката повърне, тя трябва своевременно да уведоми лекаря.

Предупреждение: *Medabon* може да се предписва и прилага от медицински специалисти само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответните държави. Пациентките трябва да бъдат информирани за възможните НЛР, вкл. *риск от евентуален неуспех* при 4.7 до 7.8% от случаите, налагащ *хирургично завършване на аборт*. Възможно е да възникне продължително *влагалищно кървене* (средно от 3-ия ден от приема на мифепристон до 3 седмици), което може да изисква хирургично почистване на матката. Макар и рядко са възможни *инфекциозни усложнения*. Затова в периода от 13-ия до 21-ия ден от приема на мифепристон са провеждат регулярни контролни гинекологични и други прегледи (вкл. с ултразвук). *Не е проучвана ефективността и безопасността на Medabon при жени под 18 г.*

Противопоказания: Бременност, непотвърдена от гинекологичен преглед, ултразвуково образно изследване или биотестове; бременност след 63-ия ден от началото на аменореята; потвърдена или подозирана извънматочна бременност; анамnestични данни за алергия към простагландини или някое от помощните вещества на таблетките (силициев диоксид, царевично нишесте, целулоза, повидон, магнезиев стеарат, хипромелоза); неуспешно фармакотерапевтично контролирана тежка бронхиална астма; наследствена порфиририя; ХБН.

ULIPRISTAL ACETATE – INN (ATC код: G03XB02)

● **Esmya®** (Gedeon Richter PLC) – таблетки 5 mg (оп. 28 бр.). ▲ Улипристал модулира (видоизменя) прогестероновата активност. Той намалява размера на миомите (неракови фиброзни тумори на матката), спира или отслабва менорагията, облекчава болезнените усещания в областта на таза и подобрява хематологичния статус на пациентката преди операцията.

Показания: За интермитентно облекчаване на умерени до тежки болестни симптоми, дължащи се на миоми у възрастни жени преди достигане на менопауза, при които е необходимо оперативно лечение.

Приложение: По 5 mg в един орален прием на ден в продължение на 12 седмици. По преценка на лекаря тримесечният курс може да бъде повторен. Лечението следва да започва винаги през първата седмица от менструалния цикъл. Максималната продължителност, при която в условията на клинични изпитвания е бил приеман улипристал, е 120 дни (респ. 4 тримесечни терапевтични курса).

Предупреждения и предпазни мерки: По време на терапията с улипристал следва да се използва надежден бариерен метод за предпазване от бременност. В първите 10–12 дни от терапията менорагията значително отслабва и дори спира. В случай, че това не настъпи, е нужен гинекологичен преглед. Обикновено менструацията се възобновава 4 седмици след прекратяване приема на продукта.

Нежелани реакции: Главоболие, вертиго, гастралгия, гадене, акне, обилно потене, артралгия, миалгия, яйчникова киста, болки в долната част на корема (таза), менорагия, напрегнатост и/или болки в гърдите, горещи вълни, отоци, умора, хиперхолестеролемия, тревожност, промени в настроението, замайване, епистаксис, ксеростомия, спиналгия, незадържане на урина, повишаване на т.м., астения (много рядко). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към улипристал, рак, деца.

G03XC Селективни модулатори на естрогеновите рецептори (SERM)

OSPEMIFENE – INN (АТС код: G03XC05)

● **Senshic®** (Shionogi Ltd) – филмирани таблетки 60 mg (оп. по 56 и 168 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Оспемифен е SERM. Той избирателно стимулира вагиналните естрогенови рецептори и облекчава симптомите на вулвовагинална атрофия. Оспемифен не стимулира същите рецептори в матката и гърдите и няма канцерогенен ефект.

Показания: Вулвовагинална атрофия при пациентки в менопауза, които не са кандидати за локална естрогенова терапия.

Приложение: Препоръчваната орална ДД е 60 mg в един прием по време на хранене по едно и също време на деня.

Нежелани реакции: Най-често срещаните НЛР с честота от 1 до 10% включват развитие на вулвовагинална кандидоза, топли вълни, мускулни спазми, обриви. **Противопоказания:** Анамнеза за РМЖ или други видове рак, ендометриална хиперплазия, тромбози, флебит на дълбоките вени, бременност.

RALOXIFENE – INN (АТС код: G03XC01)

● **Raloxa®** (Synthon BV) – филм-таблетки 60 mg (оп. по 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 70, 84, 100 и 120 бр.).
● **Raloxifene Teva®** (Teva BV) – филм-таблетки 60 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). Ралоксифен е селективен естрогенен рецепторен модулатор (SERM): той действа като агонист на естрогенните рецептори в костите и ССС и като антагонист на естрогенните рецептори, локализирани в glandula mammae и матката. Предизвиква дозозависимо повишаване на остеобластната активност и намаляване на остеокластната активност.

Показания: Предотвратяване развитието на остеопороза в постменопаузални жени.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: ДД е 60 mg в един орален прием. Необходимо е периодична радиологична оценка на костната плътност.

Нежелани реакции: Гръдни болки, мигреноподобно главоболие, депресия, безсъние, треска, обриви, горещи вълни, повдигане, диспепсия, повръщане, флатуленция, гастроентерит, повишение на т.м., мускулни крампи, артралгия, миалгия, синусит, фарингит, кашлица, ларингит, вагинит, цистит. **Противопоказания:** Активно тромбоемболично заболяване, повишена чувствителност към ралоксифен, бременност.

G04 УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

CYSTINOL AKUT® (АТС код: G04B) (Schaper & Brummer GmbH & Co.KG) – обвити таблетки (оп. 30 бр.). Всяка таблетка съдържа от 238,7 до 297,5 mg стандартизиран сух екстракт (екстрагент 60% етанол) от листата на *мечо грозде*. Полученият екстракт съответства на 70 mg *хидрохинони*, изчислени като **арбутин**. Хидрохиноните действат антибактериално спрямо *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus strains*, *Candida albicans*. Фитопродуктът е показан като адювантно средство при възпалителни аболявания на ДПП. При *пациенти над 18 г.* се прилага орално в доза 2 таблетки/8 h *след хранене* в продължение на 7 дни. За 1 г. са възможни до 5 лечебни курса. *Противопоказан* при УЧФ, бременност, кърмене, деца.

G04BC Уролитолитични препарати

ROWATINEX® (АТС код: G04BC00) (Rowa–Vagner GmbH & Co.KG) – капсули (оп. 30 бр.). В 1 капсула има: алфа-пинен – 24.8 mg, бета-пинен – 6.2 mg, камфен – 15 mg, цинеол (евгенол) – 3 mg, фенхол – 4 mg, борнеол – 10 mg и анетол 4 mg. Rowatinex съдържа *терпени*, които са липидоразтворими и лесно се резорбират. Те подобряват бъбречния кръвоток и повишават диурезата. Увеличават уринната концентрация на колоиди и *предотвратяват образуването на бъбречни конкременти*. Имат известен *спазмолитичен ефект* върху пикочните пътища, във връзка с което *улесняват елиминирането на конкрементите*. Rowatinex се назначава при нефролитиза и бъбречни колики в доза по 1 капсула 3 до 4 пъти на ден 30 min *преди хранене*. Противопоказан е при свръхчувствителност към някоя от съставките.

URALYT-U® (АТС код: G04BC00) (Madaus GmbH) – гранули с лимонен аромат, съдържащи 2,4 g калиево-натриев хидроген цитрат в полипропиленови флакони по 280 и 2800 g (оп. по 1 бр. с мерителна лъжичка). Препаратът е показан за *разтваряне на уратни конкременти*. Гранулите се приемат разтворени в чаша вода. Обиновено ДД е 4 мерителни лъжички (около 10 g) гранули на ден, разделени в 3 приема след хранене. Сутрин се изпива 1 мерителна лъжичка гранули, на обяд – 1 и вечер 2. Уринното рН трябва да е в границите на 6,2–6,8. При по-ниски стойности ДД се увеличава с половин мерителна лъжичка, а при по-високи стойности тя се намалява с толкова. За предотвратяване на рецидиви от калциеви конкременти ДД е 2 или 3 мерителни лъжички, еднократно вечер.

G04BD Лекарства, прилагани при често уриниране и инконтиненция

OXYBUTYNIN – INN (АТС код: G04BD04)

● **Driptane®** (Abbott Products SAS) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Оксибутинин има М-холинолитично и пряко (миотропно) спазмолитично действие. Той премахва спазмите и намалява тонуса на стомаха, червата, жлъчните пътища, матката, уретерите и пикочния мехур. Разхлабва *m. detrusor*, увеличава обема му и намалява неговата дисфункция.

Показания: Неврогенна или идиопатична дисфункция на пикочния мехур и *enuresis nocturna* при деца над 5 г., възрастни и ПНВ.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На деца се предписва по 2,5 mg/12 h орално, като при необходимост дозата може постепенно да бъде увеличена до 5 mg/8 h. При *enuresis nocturna* последната доза се приема непосредствено преди лягане. При *възрастни* се назначава по 5 mg от 2–4 пъти на ден, а при ПНВ – от 2,5 до 5 mg/12 h.

Нежелани реакции: Атропиноподобни странични ефекти, вкл. *retentio urinae*. **Противопоказания:** Глаукома, СЧ обструкция, паралитичен илеус, мегаколон, тежък язвен колит, миастения, ДХП, обструктивна уропатия, кръвоизливи, деца <5 г.

SOLIFENACIN SUCCINATE – INN (АТС код: G04BD08)

● **Asolfena®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Karesol®** (Helm AG) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Lanivasin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Osofamat®** (Medico Uno Worldwide Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Otaza®** ("Тева Фармасютиксъл България" ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Solifenacin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Solifenacin Medica®** (Медика АД) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Truzor®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Vesicare®** (Astellas Pharma d.o.o.) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 100 бр.); перорална суспензия 0,1% 150 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ● **Vesisol®** (GL Pharma GmbH) – филм-таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Zevesin®** (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ▲ Солфенацин е компетитивен блокер главно на М₃-холинергичните рецептори в *m. detrusor vesicae urinariae*, поради което действа спазмолитично върху пикочния мехур.

Показания: Симптоматична терапия на *retentio urinae* и/или увеличена честота на микционни позиви, наблюдавани особено у пациентки със синдром на свръхактивен пикочен мехур. Продуктът подобрява значително качеството на живот.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При възрастни, вкл. ПНВ, препоръчаната ДД е 5 mg (= 1 таблетка или 5 ml 0,1% разтвор) в 1 орален прием. При необходимост ДД може да се удвои. Таблетките се поглъщат цели с течности преди или след хранене. Около 81% от пациентите продължават терапията без НЛР до 12 мес. Преди започване на терапията е нужно да се изключат други възможни причини за често уриниране (сърдечна или БН, уроинфекция).

Нежелани реакции: Дозозависима ксеростомия при 11 до 22% от пациентите. **Противопоказания:** *Retentio urinae* с тежки СЧ оплаквания (вкл. токсичен мегаколон), ДХП, *myasthenia gravis*, тесноъгълна глаукома; пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане, свръхчувствителност към хемодиализа; комедикация с мощни инхибитори на СУРЗА4 (кетоконазол, бифосфонати); вродена непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактаза, малабсорбция на глюкоза-галактоза; деца.

TOLTERODINE – INN (АТС код: G04BD07)

● **Detrusitol®** (Pfizer Enterprises SARL) – филм-таблетки по 1 и 2 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Tolterodin Accord** (Accord Healthcare Ltd) – капсули с удължено освобождаване по 2 и 4 mg (оп. по 7, 14, 28, 56, 60 и 90 бр.). ▲ Има М-холинолитично действие с известна избирателност по отношение на пикочния мехур.

Показания: Хиперфункция на пикочния мехур с чести позиви за уриниране; *incontinentio urinae*.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: От 1 до 2 mg/12 h орално. Терапевтичният ефект се развива след 4–12-седмична терапия.

Нежелани реакции: Ксеростомия, ксерофтальмия, зрителни смущения, обстипация, главоболие, парестезии. **Противопоказания:** Хиперплазия на простатната жлеза, тесноъгълна глаукома, *myasthenia gravis*, улцерохеморагичен колит, деца.

TROSPIUM – INN (АТС код: G04BD09)

● **Inkontan®** (Pharmazeutische Fabrik Montevit GmbH) – обвити таблетки по 15 и 30 mg (оп. по 20 и 50 бр.). ● **Spasmo-lyt®** (Madus GmbH) – обвити таблетки 20 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ▲ Trosipium е кватернерно производно на нортропана поради което притежава предимно периферно М-холинолитично действие. Проявява спазмолитичен ефект върху гладките мускули на урогениталния и СЧТ. Освен това може да потисне секрецията на бронхиалните, потните и слюнчените жлези, а също – да наруши акомодацията на очите. Не преминава ХЕБ и не повлиява ЦНС.

Показания: Детрузорна нестабилност или детрузорна хиперрефлексия с често уриниране и incontinentio urinae.

Приложение: Приема се по 20 mg (= 1 обвита таблетка) 2 пъти на ден. При пациенти с КК от 8 до 30 ml/min препоръчаната дозировка е 20 mg/24 h или 20 mg/48 h. Таблетките се поглъщат с 200 ml вода преди хранене (на празен стомах). Курсовете на лечение продължават 3–6 мес.

Взаимодействия: Trosipium потенцира действието на лекарства, притежаващи М-холинолитична активност (ТЦА, МАОИ, Н₁-блокери от I поколение, много невролептици, амантадин, хинидин, дизопирамид*). Той засилва тахиаритмичното действие на бета-адреномиметиците и атропина. Намалява ефикасността на лекарства с прокинетишна активност (напр. метоклопрамид).

Нежелани реакции: Ксеростомия, мидриаза, акомодационни нарушения за близко виждане, повишаване на ВОН констипация, задръжка на урина, тахикардия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Trosipium, retentio uinae, ДХП, стриктура на уретрата, глаукома, тахиаритмия, myasthenia gravis, тежък улцерозен колит, токсичен мегаколон, КК под 10 ml/min, деца < 12 г.

G04BE Лекарства, повлияващи сексуалната (вкл. еректилната) дисфункция

☞ **ЕРЕКТИЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ** е основна причина за импотентност у мъжете. Нейният *произход* може да бъде съдов (вазогенен), ендокринен (нерядко диабетогенен), неврогенен, психогенен. При пациенти с атеросклероза, неконтролирани АХ и ЗД проблемът се среща 1,5–4 пъти по-често и обикновено има вазогенен характер. Той е по-чест с 15–20% у дългогодишните пушачи и мъжете с наднормена т.м. Злоупотреба с алкохол също води до еректилни проблеми. Според гениалния У. Шекспир *“Алкохолът увеличава желанието, но затруднява изпълнението”*.

☞ **Фармакогенна импотенция** могат да предизвикат тиазидни и други диуретици, СГ, антидислипидемични лекарства, бета-блокери, клонидиноподни лекарства, резерпин, ганглиоблокери, антипсихотици, антидепресанти, анксиолитици, седативни и сънотворни лекарства, морфиномиметици, антиобезни лекарства, амфетамин*, ГКС, естрогени или гестагени, цитостатици. Сравнително малък брой случаи на *намалено либидо и импотентност* при двата пола се дължат на **хиперпролактинемия**, която се повлиява благоприятно с *бромокриптин*, приложен орално в ДД 5–10 mg. При импотентност у мъже, свързана с **намалена плазмена концентрация на тестостерон**, са показани андрогени. Поради възможни НЛР на съвременните лекарства, повлияващи благоприятно еректилната дисфункция, най-добре е тяхното предписване да се извършва от *сексолози и андролози*. Лекарят трябва да прецени състоянието на ССС на пациента, тъй като съществува известна степен на риск, свързан със сексуалната активност.

(1) Блокери на PDE5

AVANAFIL – INN (АТС код: G04BE10)

● **Spedra®** (Menarini International operations Luxembourg S.A.) – таблетки по 50, 100 и 200 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Блокира PDE5.

Показания: Еректилна дисфункция при *възрастни мъже*.

Приложение: Препоръчва се в доза 100 mg, приета орално 15 до 30 min преди очаквана сексуална активност. ДД варира от 50 до 200 mg.

Нежелани реакции: Назофарингит, сезонна алергия, подагра, безсъние, преждевременна еякулация, психомоторна свръхактивност, тахикардия, стенокардия, хипертензия, ксеростомия, гастрит, диария, болки в корема, обриви, миалгия, мускулни крампи, полалкиурия, спонтанна ерекция, генитален сърбеж, астения, повишение на пламените нива на PSA, хиперкреатинемия, фебрилитет. **Противопоказания:** Комедикация със силни инхибитори на СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин) или органични нитрати; пациенти с животозастрашаваща аритмия, миокарден инфаркт или мозъчен инсулт през последните 6 мес; хипотензия (артериално налягане под 90/50 mm) или хипертензия (> 170/100 mm), нестабилна стенокардия, конгестивна СН от клас 2 или по-висока; свръхчувствителност към продукта.

SILDENAFIL – INN (АТС код: G04BE03)

● **Amfidor®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ● **Balcoga®** (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Ecriten®** (Jelfa Pharmaceutical Co SA) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 4, 10, 12 и 20 бр.). ● **Enafilzil*** (Sigillata Ltd.) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Eroton®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1 или 4 бр.). ● **Potenza®** (Alvogen IPCo S.à.r.l) – *таблетки за дъвчене* по 25, 50 и 100 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Rosytone®** (Actavis Group PTC ehf.) – *таблетки за дъвчене* по 25, 50 и 100 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Silaxa®** (Medico Uno Pharma Kft) – филм-таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **SildeHexal SF®** (Sanoz d.d.) – *диспергиращи се в устата филмирани таблетки* по 25, 50 и 75 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 и 28 бр.). ● **Silden®** (Софарма АД) – филмирани таблетки по 50 и 75 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Sildenafil Ajanta Pharma®** (Ajanta Pharma UK Ltd) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 4 бр.). ● **Sildenafil Medana®** (Medana Pharma SA) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Sildenafil Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Sildenafil Sandoz®** (Sandoz d.d.) – таблетки

по 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 28 бр.). ● **Sildenafil Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки по 25, 50 и 100 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 12, 24 и 36 бр.). ● **Silegria**[®] (Екофарм Груп АД) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Taxier**[®] (Zentiva a.s.) – филмирани таблетки по 50 и 100 mg (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ● **Viagra**[®] (Pfizer) – филм-таблетки по 50 и 100 mg в алуминиеви блистери. (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Vigrande**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 50 и 100 mg в алуминиеви блистери. (оп. по 1, 4 и 8 бр.). ▼ След орално приложение има бионаличността 41%. Sildenafil и основният му метаболит – N-деметилсилденафил, имат СПП 96%. N-деметилсилденафилът притежава около 50% от блокиращата активност на родителското съединение върху PDE5. Този метаболит претърпява по-нататъшен метаболизъм и има $t_{1/2}$ 4 h. Sildenafil се екскретира под форма на метаболити в 80% с жлъчката и фекалиите и 13% с урината. ▲ *Афродизиачният ефект* на продукта се дължи на *блокиране на PDE5*, разграждаща cGMP в кавернозните тела на половия член. Ефектът на препаратa се проявява след около 25 min (12–37 min) и продължава няколко часа. Алкохолът и храна, богата на мазнини, забавят развитието на този ефект. От обичайните дози систоличното и диастоличното артериално налягане се понижават едва с 8 mm, респ. 5 mm Hg. Sildenafil има над 4000 пъти по-голяма селективност към PDE5 в сравнение с PDE3 (изоензим, участващ в контрола на сърдечните контракции чрез разграждане на цАМФ) и само 10 пъти по-голяма селективност в сравнение с PDE6 (изоензим участващ във фототрансдукционния път в ретината).

Показания: Ерекtilна дисфункция у мъже, намиращи се в подходяща за сексуално стимулиране обстановка. Има данни, че силденафил води до *задебеляване на ендометриума*, което може да се окаже полезно *при жени, подложени на суперовулация* в рамките на програма за асистирана репродукция.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Силденафил се назначава орално 1 h преди очакваната сексуална активност. Препоръчваната начална еднократна и ДД обикновено е 50 mg. МДД е 100 mg. При мъже с УБФ или УЧФ, а също при ПНВ се използват по-ниски ДД (25–50 mg).

Нежелани реакции с честота <1%: Главоболие, зачервяване на лицето, замайване, диспепсия, назална конгестия, зрителни смущения (преходно цветно обагряне предимно в синьо, размазано зрение, отслабване на зрителната острота). При приемане по-често от един път на ден – миалгия и приапизъм. При *предозиране* се увеличава честотата и тежестта на НЛР. Може да се очаква още хипотензия и засилване на съществуваща миокардна исхемия. Приемането на силденафил в ДД >100 mg не увеличава афродизиачния му ефект, а само повишава НЛР. В случаите на развитие на приапизъм и/или предозиране интракавернозно се инжектират алфа-адреномиметици в основата, респ. корена на члена. **Противопоказания:** ИБС, комедикация с органични нитрати (изодинитдинитрат, изодинитмонитрат, нитроглицерин, пентаеритритилтетранитрат); МСБ, АХ със стойности на артериалното налягане $\geq 170/110$ mm Hg, retinitis pigmentosa, СС недостатъчност; тежка бъбречна и ЧН; шофиране (в първите 8 h след приемане на препаратa), ретинопатия.

TADALAFIL – INN (АТС код: G04BE08)

● **Cialis**[®] (Eli Lilly Export S.A.) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 4 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4 и 8 бр.). ● **Gerocilan**[®] (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 10, 12, 20, 28 и 30 бр.). ● **Quator**[®] (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 4, 8 и 56 бр.). ● **Tadalafil Generix**[®] (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Tadalafil Lilly**[®] (Eli Lilly Nederland BV) – филм-таблетки по 2.5, 5, 10 и 20 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Tadalafil Mylan**[®] (Generics Ltd) – филм-таблетки по 2.5 mg (оп. по 28 и 56 бр.), 5 mg (оп. по 14, 28, 30 и 56 бр.), 10 mg (оп. по 12 и 24 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4, 8, 12 и 24 бр.). ● **Tadalafil SPM**[®] (ЕС ПИ ЕМ България ООД) – филмирани таблетки по 5 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.), 10 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Vixantus**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки от 2,5 mg (оп. по 4 и 28 бр.), 5 mg (оп. по 4, 14, 28 и 30 бр.), 10 mg (оп. по 4, 8 и 12 бр.) и 20 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Zenavi**[®] (Medochemie Ltd) – филм-таблетки 20 mg (оп. по 2, 4, 8, 12, 14 и 28 бр.). ▼ Има бърза резорбция след р.о. приложение, t_{max} 2 h, СПП 94%, $t_{1/2}$ 17,5 h. Скоростта и степента на резорбцията на продукта в СЧТ не се повлияват от храната и от времето на прием – сутрин или вечер. Тадалафилът има Vd 63 литра, което показва че се разпределя в тъканите. Метаболизира се предимно чрез CYP3A4. Основният циркулиращ метаболит е 13 000 пъти по-слабо активен в сравнение с тадалафил по отношение на PDE5. По-малко от 0,0005% от приетата ЕД тадалафил се екскретира със спермата на здрави индивиди. Tadalafil се екскретира предимно под форма на неактивни метаболити с фекалиите (61%) и с урината (36%). ▲ Tadalafil е селективен, обратен инхибитор на PDE5, разграждаща cGMP в гладката мускулатура на кавернозното тяло на половия член. PDE5 се открива още в съдовата и висцералната гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб, малкия мозък. Тадалафил е >10 000 пъти по-мощен инхибитор на PDE5, отколкото по отношение на PDE1, PDE2, PDE3 и PDE4 – ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тази селективност към PDE5, сравнена със селективността към PDE3 е важна, защото PDE3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. Той е около 700 пъти по-мощен инхибитор по отношение на PDE5, отколкото PDE6 – ензим, който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. При клинични проучвания тадалафил е показал статистически значимо подобрене в ерекtilната функция и способността да се извърши успешен полов акт до 36 h след приема на ЕД, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен акт, в сравнение с плацебо, най-рано 16 min след прием на препаратa.

Показания: Ерекtilна дисфункция от различен произход, са също за подобряване на физическия капацитет при пациенти с БАХ функционален клас II и III.

Приложение: Препоръчваната ЕД тадалафил по принцип е 10 mg, приета р.о. (несвързано с храненето) 20–30 min преди очакваната сексуална активност. При пациенти, при които от 10 mg тадалафил не се предизвиква подходящия ефект, може да се опита с 20 mg. За да бъде ефективен тадалафил, е необходима сексуална стимулация. Максималната препоръчителна честота на прием е 1 път на ден. Ежедневната употреба на тадалафил е строго не препоръчителна,

защото не е установена безопасността при неговото продължително ежедневено приемане и освен това, защото афродизиачната активност на препарата продължава повече от 24 h. При мъже в старческа възраст не се изисква промяна в дозирането на тадалафил. Промяна в дозата не е необходима и при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. При УЧФ ЕД е 10 mg. При мъже със ЗД не се изисква промяна в дозирането.

Взаимодействия: Тадалафил се метаболизира главно чрез CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 ketoconazole (200 mg/24 h p.o.) и ritonavir (200 mg/24 h p.o.) увеличават значително плазмените нива на тадалафил (ЕД 10 mg). Едновременната употреба с други CYP3A4 инхибитори (saquinavir, erythromycin*, clarithromycin, itraconazole или сок от грейпфрут) изисква внимание, тъй като може да се очаква, те да увеличат плазмените концентрации на тадалафил, а с това и неговите НЛР. Индукторът на CYP3A4 – рифампицин, намалява значително плазмените нива на тадалафил. Може да се очаква, че комедикацията с други индуктори на CYP3A4, (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine), също ще намали плазмените му концентрации. Тадалафил потенцира хипотензивния ефект на нитратите. Той не повлиява значимо плазмените нива на варфарин*. Не потенцира увеличението на времето на кървене, причинено от ацетилсалицилова киселина. Тадалафил потенцира хипотензивното действие на α_1 -блокери. При пациенти, получаващи съпътстващо антихипертензивно лечение, той в доза 20 mg може да индуцира намаление на артериалното налягане, което (с изключение на α_1 -блокери), е слабо и най-вероятно е клинично незначимо. Концентрацията на алкохол не се повлиява от съвместната употреба с tadalafil; 3 h след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрацията на tadalafil, но при някои мъже може да се наблюдава световъртеж или ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), хипотензия не се наблюдава, а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелната консумация на алкохол. Тадалафил увеличава оралната бионаличност на етинилестрадиола. Не повлиява теофилиновите ефекти.

Пациентите, които са имали ерекция, продължила ≥ 4 h, трябва да потърсят незабавно лекарска помощ, защото пениалните тъкани се увреждат и може да се стигне до перманентна загуба на потентността. Афродизиачите, вкл. тадалафил, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анатомична пениална деформация (напр. ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, със заболявания, които могат да създадат предразположение към *приапизъм* (*сърповидно-клетъчна анемия, мултиплена миелома или левкемия*). Не е известно дали тадалафилът е ефективен при пациенти с увреждания на гръбначния стълб, както и при мъже, претърпели тазови операции или радикална, нещадяща нерва простатектомия. При пациенти, които приемат α_1 -блокери (doxazosin, grazosin) едновременно с тадалафил, може да се наблюдава симптоматична хипотензия. Затова не се препоръчва комбинирането на тадалафил с алфа-блокери. Необходимо е повишено внимание, ако тадалафилът се предписва едновременно с мощен CYP3A4 инхибитор (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole и erythromycin*), тъй като в тези случаи се повишават плазмените концентрации на афродизиача.

Нежелани реакции: С честота над 10% – главоболие (понякога продължаващо няколко часа), диспепсия; с честота от 1% до 10% – световъртеж, зачервяване на лицето, назална конгестия, спиналгия, миалгия; много рядко – повишена чувствителност към светлина, приапизъм (ерекция ≥ 4 h). **Противопоказания:** Комедикация с нитроглицерин или други органични нитрати; СН клас ≥ 2 по NYHA; неконтролирана хипотензия ($< 90/50$ mm Hg); неконтролирана АХ; пациенти с мозъчен инсулт или ОМИ в рамките на последните 6 мес.; галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp, глюкозно-галактозна малабсорбция; повишена чувствителност към тадалафил, шофиране по време на неговото действие; лица под 18 г.

VARDENAFIL – INN (АТС код: G04BE09)

● **Levitra®** (Bayer AG) – филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ▲ Варденафил е *афродизиак* – *блокер на PDE5* от II поколение.

Показания: Ерекtilна дисфункция от различен произход.

Приложение: По 5–20 mg в подходяща (а не виртуална) обстановка. При пациенти над 60 г. МДД е 10 mg. Ефективността на препарата е много висока – над 77% още след първия прием и над 92%, ако се приема редовно в продължение поне на 2 седмици. Ерекtilният ефект на Levitara е бърз. Той се проявява 10–15 min след приема на таблетката и продължава до 6 h. Продуктът е доказал своята ефективност при *мъже на възраст от 18 до 89 г.* Може да се приема както от млади мъже, притеснени от полови акт, така също от ПНВ със съдови заболявания, вкл. ЗД. СС статус и/или ЗД на пациента трябва да са добре контролирани.

Нежелани реакции: Варденафил има добра поносимост. Рядко може да предизвика НЛР, подобни са на тези на Sildenafil по-горе.

2. Фитопрепарати и ХД

EROMAX® (Медикус Фарма) – капсули 475 mg (оп. 10 бр.). Всяка капсула съдържа цинков аспартат – 75 mg и фитоекстрати от цветен прашец – 50 mg, жен-шен – 40 mg, бабини зъби (*Tribulus terrestris*) – 40 mg, магарешки трън – 40 mg, клинавиче – 25 mg, трицветна теменуга – 40 mg, валериана – 30 mg, жълт кантарион – 50 mg, джинджифил – 25 mg, *G. biloba* – 20 mg и върбинка – 40 mg. Предизвиква разширяване на кръвоносните съдове в областта на малкия таз и външните полови органи. Повишава възбудимостта на центровете, които имат отношение към полови рефлекс. Eromax е ХД с *еротично стимулиращ ефект*. При мъже се препоръчва за увеличаване на либидото, силата и продължителността на ерекцията, а при жени за предовратяване на фригидност, хормонално безплодие, климактеричен синдром. Према се на гладно или с лека храна в доза 1 капсула 1 или 2 пъти дневно в продължение на ≥ 2 седмици.

EROMAX UNIVERSIAL® (Мирта Медикус) – капсули 475 mg (оп. 10 бр.). Бързо действащ *еротичен стимулант* със състав, подбен на Eromax. Представява ХД. Приема се по 1 или 2 капсули на ден с малко течност.

KAMASUTRA® (Borola) – таблетки, съдържащи по 5 mg *йохимбин*, 20 mg стандартизиран екстракт от *Gingko bilobae*, 30 mg цинков аспартат, 20 mg токоферол и 6 mg пиридоксин. ХД. Повишава либидото и спомага за преодоляване състоянието на импотентност у двата пола. Засилва чувствеността и сексуалното удоволствие. Йохимбинът предизвиква вазодилатация в областта на малкия таз и външните полови органи. Освен това повишава активността на гръбначно-мозъчните центрове, свързани с половия рефлекс. Биофлавоноидите на *G. bilobae* подобряват кръвооросването на мозъка и периферните съдове. Цинкът, токоферолът и пиридоксинът стимулират спермато- и овогенезата. На възрастни се назначава по 1 таблетка 1 до 2 пъти на ден.

LIDERIN® (Walmark) – таблетки (6 бр.). ХД за продължителна ерекция. Съдържа *пикногенол* 80 mg, *L-аргинин* 1814 mg и екстракт от *жен-шен* 150 mg. ДД за възрастни мъже: 3 таблетки ≥ 1 h преди контакта.

PERMEN (Walmark) – таблетки (оп. по 30 и 60 бр.). Всяка таблетка съдържа L-аргинин 166,7 mg, екстракт от *Tribulus terrestris* 250 mg и екстракт от жен-шен (*Panax ginseng*) 83,3 mg. ХД, подобряваща сексуалните функции на мъжа. Повишава еректилната способност (качеството и продължителността на ерекцията), ефективно въздейства върху либидото и сексуалното представяне. Пермен оказва положителен ефект върху сперматогенезата и подобрява оплодителната способност на мъжа. Приема се след хранене в доза 1 таблетка 2–3 пъти на ден продължително време.

POTENGA Sex Power Increase® – капсули (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща 400 mg L-аргинин, витамин D₃, магнезиев оксид, цинков оксид и растителни екстракти (от *Tribulus terrestris*, *Serehoa repens*, *тиква*) и др. *Допринася за удължаване на ерекцията до 30 min. ДД: 1 капсула р.о.*

TRIBESTAN® (АТС код: G04BX00) (Софарма АД) – филм-таблетки 250 mg (оп. по 10 и 60 бр.). Получава се от надземната част на растението трабузан – *Tribulus terrestris L.* От стръковете на растението са изолирани *биофлавоноиди*, *стероидни сапонини* и *сапогенини*. Притежава *андрогенно* и *анаболно действие*, а изходната дрога – известна диуретична активност. При мъже с *понижено либидо*, *импотенция* и *безплодие* се препоръчва дозировка от 250 до 500 mg три пъти дневно, след хранене, в продължение най-малко на 90 дни. При необходимост лечебният курс може да се повтори. При жени с *енокринен стерилитет* се препоръчва Трибестан да се приема по 250 до 500 mg 3 пъти на ден в първите 12 дни от менструалния цикъл, като курсът на лечение може да се повтаря периодично до забременяване. При *диспротейнемия* препаратът се приема по 500 mg три пъти на ден ≥ 3 мес. На жени с *климактеричен* и *посткастрационен синдром* се назначава по 250 до 500 mg три пъти на ден около 3 мес. След подобряване на състоянието се преминава постепенно на ПД от 500 mg на ден в продължение на 12 до 24 мес.

TRIBESTAN plus® (Софарма АД) – филм-таблетки (оп. 30 бр.), съдържащи 100 mg Tribestan ($\geq 45\%$ фуроостанолови сапонини), 50 mg стандартизиран сух екстракт от корени на женшен (8% гинсенозиди). Представява ХД с тонизиращо действие. Повлиява благоприятно имунната система и възстановителните процеси. Показан е за възрастни в състояния на *хроничен стрес*; *тежки* и *продължителни заболявания*; за повишаване на защитните сили на организма; след *тежки физически натоварвания*; *отслабена сексуалната активност*. Приема се орално след хранене с достатъчно количество течност в ДД 3 до 6 таблетки.

TRIBESTAN VITA® (Софарма АД) – филм-таблетка (оп. 60 бр.), съдържащи 200 mg сух екстракт от *Tribulus terrestris* (съответстващ на 90 mg фуроостанолови сапонини), 2500 UI ретинол и 25 UI токоферол. Представява ХД с общо тонизиращо действие, показана при физическо и психическо натоварване, възрастови промени, обща слабост и безсилие. На възрастни Tribestan vita се прилага по 1 таблетка дневно (обикновено сутрин) с достатъчно количество вода. Противопоказан е при свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, бременност, лактация, деца.

(3) Препарати, забавящи еякулацията

DAPOXETINE – INN (АТС код: G04BX14)

● **Priligy** (Berlin-Chemie) – филмирани таблетки по 30 и 60 mg (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Дапоксетин и два от метаболитите му проявяват *антидепресивна активност*, дължаща се на *селективно блокиране на серотониновия реълтейтър*. С това се свързва терапевтичният ефект на препарата при *преждевременна еякулация* у възрастни мъже (18 до 64 г.).

Показания: Еякулация, настъпваща за по-малко от 2 min латентно време във влагалището, слаб еякулационен контрол или персистираща рекурентна еякулация при минимален сексуален стимул преди, по време или малко след проникването и преди пациентът да е пожелал.

Приложение: Препоръчаната начална доза е 30 mg, приемана около 1 до 3 h преди сексуалната активност. Лечението не трябва да стартира с 60 mg! Дапоксетин не е предназначен за ежедневна употреба (а само ако се очаква сексуална активност). Той не следва да се приема по-често от 1 път в денонощие! Ако от 30 mg не е постигнат терапевтичен ефект и пациентът е показал добра поносимост към дапоксетин, дозата може да се удвои на 60 mg. *НЛР (особено синкоп и ортостатична хитония) обаче са по-чести при използване на по-голямата доза (60 mg).*

Противопоказания: Повишена чувствителност към продукта, СН (II–IV степен по NYHA), AV блок, синдром на болния синусов възел, тежка ИБС, анамнеза за синкоп.

KAMAGRA® (Borola) – капсули (оп. 30 бр.). ХД. Всяка капсула съдържа *L-аргинин* 250 mg, екстракт от кората на *Corynanthe yohimbe* 50 mg, екстракт от корените на *женшен* 150 mg и екстракт от надземната част на *Tribulis terrestris* 150 mg. Продуктът е показан при преждевременна еякулация. Приема се по 1 капсула след хранене 2–3 пъти на ден.

LIDOCAINE & PRILOCAINE (АТС код: N01BB20)

● **Fortcain®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.). Всеки флакон (контейнер) съдържа минимум 20 ЕД. ● **Lidocaine/Prilocaine Plethora®** (Plethora Solutions Ltd) – дермален спрей, съдържащ 15% лидокаин и 5% прилокаин във флакони по 6,5 ml (оп. 1 бр.).

Показания: Ejaculatio praecox.

Приложение: Едно напръскване на glans penis със спрея преди половия акт. ЕД спрей съдържа 7,5 mg лидокаин и 2,5 mg прилокаин. Второ напръскване (втора ЕД) може да се използва не по-рано от 4 h след първата. МДД включва 3 ЕД през 4 h.

Нежелани реакции: Хипоестезия и парене в гениталната област на двамата партньори, еректилна дисфункция.

(4) Заместители на вагиналната слуз

GLEITGELEN® (Monatvit) – гел 100 g, съдържащ 10 mg хлорхексидин, глицерин, хидроксиметилцелулоза и ароматизирана вода (оп. 1 бр.). *Отстранява затрудненията при полови контакти, предизвикани от сухота на вагината* (колпосерозис) или след гинекологични операции, промени в периода на износване на плода, радиотерапия, жени в постменопауза на възраст между 40 и 50 г., след мамектомия, стресови ситуации. Гелът се отличава с *добра поносимост и водоразтворимост*. Той притежава *антисептичен ефект*, свързан със съдържанието на детергента хлорхексидин. Gleitgelen *замества естествената вагинална слуз*. Той *не е противозачатъчно средство*. Не съдържа мазнини и хормони. Може да се използва с презерватив. Не води до трайни зацепвания и лесно се отмива.

(5) Регулатори на вагиналната микрофлора

GYNOFLOR® (вж. гл. G01AX)

INTIMO HELP® (вж. гл. G02CX)

VAGILACT NTC® („Екофарм Груп“ АД) – вагинални таблетки (оп. 10 бр.), съдържащи млечнокисели бактерии (*Lactobacillus acidophilus*), млечна киселина и соеви изофлавонови. След вагинална апликация таблетките се разпадат за няколко минути като понижават вагиналното рН до 4–4,5 и спират растежа на патогенни микроорганизми. Препоръчва се да се прилага по 1 таблетка вечер в продължение на 10 дни.

G04BX Други урологични средства

URONT® (АТС код: G04BX00) („Витони – Ко 2008“ ЕООД) – уретрална емулсия от 12,5 g в полипропиленови туби тип „хармоника“ с апликаторен накрайник и отчупващ се връх (оп. по 1, 5 и 10 бр.). В 1 g емулсия има 0,4 mg дексаметазон и 20 mg лидокаин. Показан за профилактика на уретрални стриктури, образувани след инструментални трансуретрални процедури. При мъже в уретрата се инстилира около 10 g емулсия 2 до 3 пъти на ден. При жени количеството емулсия е значително по-малко поради по-късата уретра.

G04C Средства за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП)

G04CA Алфа-адренергични блокери

ALFUZOSIN – INN (АТС код: G04CA01)

● **Alfuzosine Aurobindo®** (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ● **Azosin®** (Чайкафарма АД) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Xatral LP®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – таблетки 10 mg с удължено освобождаване (оп. 10 бр.). ▼ Оралната бионаличност на таблетките с удължено освобождаване е 100%. МПК се измерва след 9 h, СПП е 90%, а $t_{1/2}$ е 9,1 h. Алфузозин се метаболизира екстензивно в черния дроб предимно до фармакологично неактивни метаболити. Около 11% от приложената доза се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Алфузозин е *хиназолинов дериват* с постинапично α_1 -адреноблокиращо действие. В експерименти *in vitro* е доказана неговата селективност по отношение на същите рецептори в glandula prostatae. Алфа-блокадата облекчава интравезикуларната обструкция, намалява уретралното налягане и отстранява микционните смущения при ДХП. Препаратът подобрява параметрите на изпразване на пикочния мехур – повишава с 30% максималната скорост на струята, значително намалява налягането на m. detrusor и остатъчния обем на урината. Описаните *благоприятни уродинамични ефекти* на алфузозин подобряват симптомите от страна на долните пикочни пътища, както дразнещи (свързани с напълване на мехура), така и обструктивни (свързани с неговото изпразване). Алфузозин може да понижи слабо артериалното налягане.

Показания: Симптоматично лечение на микционните смущения при ДХП.

Приложение: По 10 mg (= 1 SR таблетка) на ден непосредствено след вечерното хранене. Таблетките се поглъщат цели с малко вода.

Взаимодействия: При едновременно приемане на алфуозин с АХЛ се изисква повишено внимание и евентуално намаляване на ДД на антихипертензивния препарат поради ортостатичен риск.

Нежелани реакции: СЧ нарушения – повдигане, гастралгия, диария; главоболие; по-рядко – ортостатична (позиционна) хипотензия, тахикардия, палпитации, гръдна болка, астения, сънливост, световъртеж (обикновено в началото на лечението), зачервяване на кожата, сърбеж, обрив, оток, ксеростомия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към алфуозин, ортостатична хипотензия, комедикация с други алфа-блокери, ЧН, КК < 30 ml/min, чревна оклузия.

DOXAZOSIN (вж. гл. C02CA)

DUTASTERIDE & TAMSULOSIN (АТС код: G04CA52)

● **Duodart™** (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – капсули, съдържащи тамсулозин 0,4 mg и дутастерид 0,5 mg, в полипропиленови флакони (оп. по 7, 30 и 90 бр.). ▲ Дутастерид е инхибитор на 5 α -редуктазата (превърщаща тестостерона в биологично активен дихидротестостерон), а тамсулозин блокира α_{1A} и α_{1D} -адреноцепторите. Около 75% от адреноцепторите в гладкомускулната част на простата, простатната част на уретрата и вътрешния сфинктер на пикочния мехур са α_{1A} . Комбинацията от тези лекарства с взаимно допълващи се механизми на действие бързо облекчава симптомите на остра уринна задръжка и намалява риска от оперативна намеса при пациенти с ДХП.

Показания: Умерено тежка до тежка симптоматика на ДХП.

Приложение: По 1 капсула дневно 30 min след едно и също хранене за деня.

Противопоказания: Жени, деца, юноши; данни за свръхчувствителност към съставките на продукта; анамнеза за ортостатична хипотония; тежко чернодробно заболяване, гинекомастия.

SILODOSIN – INN (АТС код: G04CA04)

● **Urorec®** (Recordati Ireland Ltd) – капсули по 4 и 8 mg (оп. по 10, 20, 30, 50, 90 и 100 бр.). ▲ Silodosin е *високо селективен алфа-1A-адренергичен блокер*.

Показания: ДХП при възрастни.

Приложение: Препоръчванта ДД е 8 mg 1 път на ден, приета по време на хранене, по едно и също време. При умерено УБФ се започва с 4 mg и при добра поносимост след 1 седмица може да се премине на 8 mg дневно.

Нежелани реакции: Замайност, ортостатична хипотензия, назална конгестия, смущения в еякулацията, алергични прояви, гадене, ксеростомия, еректилна дисфункция. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

TAMSULOSIN – INN (АТС код: G04CA02)

● **Flosin®** (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Fokusin®** (Zentiva k.s.) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 30, 90 и 100 бр.). ● **Fokusin SR®** (Zentiva k.s.) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. по 10, 18, 20, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Omnitocas® 0,4** (Astellas Pharma d.o.o.) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. 30 бр.). ● **Solesmin®** (Cipla UK Ltd) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tamsol® 0,4** (Gedeon Richer PLC) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Tamsudil® 0,4** („Актавис“ ЕАД) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Tanyz® 0,4** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули с модифицирано освобождаване 0,4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Tanyz® ERAS® 0,4** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки с удължено освобождаване 0,4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Urimax® 0,4** (Медика АД) – капсули 0,4 mg с изменено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Тамсулозинът има 100% орална бионаличност, СПП 99% и $t_{1/2}$ при многократно приемане 22 h. В *иновационната лекарствена форма OCAS* (орално контролирана абсорбционна система) тамсулозинът е включен в матрикс, представляващ *гел, който съдържа своя собствена водна среда, осигуряваща равномерна резорбция дори в колона*. С уникалната *гел-матриксна лекарствена форма* се поддържат постоянни ТПК на тамсулозин 24 h. В черния дроб тамсулозин се превръща във фармакологично активни метаболити. ▲ Около 70% от α_1 -адренорецепторите в човешката простата са α_{1A} -подтип. Тамсулозинът селективно блокира постсинаптичните α_{1A} -адренорецептори в гладката мускулатура на простатата, шийката на пикочния мехур и простатната част на уретрата; понижава гладкомускулния тонус и подобрява микцията. Терапевтичният му ефект се развива след 2 седмици. Броят на нощните уринирания става минимален и се увеличават часовете на непрекъснат сън, с което значително се подобрява качеството на живот.

Показания: Микционни смущения, свързани с ДХП.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Обикновено се предписва сутрин преди закуска в доза 0,4 mg p.o. При комедикация с други α_1 -блокери тамсулозинът може да се засили хипотензивният им ефект.

Нежелани реакции: Световъртеж, цефалгия, отпадналост, ортостатична хипотония, забавяне на еякулацията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към тамсулозин, тежка ЧН, анамнестични данни за ортостатична хипотония.

TAMSULOSIN & SOLIFENACIN (АТС код: G04CA53)

● **Vesomni®** (Astellas Pharma d.o.o.) – таблетки с изменено освобождаване, съдържащи по 0,4 mg тамсулозин и 6 mg солифенацин (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 56 бр.). Показан за овладяване на умерени до тежки признаци на съхранение (неотложно, засилена микция) и симптоми на изпразване, дължащи се на ДХП при мъже, отговарящи неадекватно на монотерапия. Предписва се в ДД 1 таблетка, без или със храна. Противопоказан е при повишена чувствителност към някоя от съставките; пациенти, подлежащи на хемодиализа; тежка бъбречна или ЧН, тежко СЧ заболяване, myasthenia gravis, тясноъгълна глаукома, анамнеза за ортостатична хипотония, комедикация с мощни СYP3A4 инхибитори.

TERAZOSIN – INN (АТС код: G04CA03)

● **Terazosin Accord*** (Accord Healthcare Ltd) – таблетки по 1, 2 и 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). За лечение на лека до умерена АХ препаратът се приема орално в ДД от 2 до 10 mg в комбинация с други АХЛ. МДД е 20 mg. При обструкция на пикочния мехур на пациенти с ДХП се предписва от 5 до 10 mg в един прием на ден.

G04CB Инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктазата

DUTASTERIDE – INN (АТС код: G04CB02)

● **Avodart®** (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – капсули 0,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Caminard®** (Actavis Group PTC ehf) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Dutalan®** (GL Pharma GmbH) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.). ● **Dutasteride Cipla®** (Cipla Europe NV) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 60 бр.). ● **Dutasteride Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули 0,5 mg (оп. по 7, 10, 28, 30 и 50 бр.). ● **Dutrys®** (KRKA, d.d. Novo mesto) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 50, 60 и 90 бр.). ● **Quedute®** (Galenicum Health S.L.) – капсули 0,5 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Оралната бионаличност на препаратата е 60%, t_{max} 1–3 h, СПП >99,5%, C_{ss} 40 ng/ml (достига се след 6-месечно лечение), $t_{1/2\beta}$ е 3–5 дни. Дутастерид се метаболизира продължително време от CYP3A4 и 3A5. ▲ Той *понижава плазмените концентрации на циркулираща дихидротестостерон* чрез инхибиране на изоензимите 5 α -редуктаза – 1 и 2, които превръщат тестостерона в по-активен 5 α -дихидротестостерон. Понижаването на плазмените концентрации на дихидротестостерон е дозозависимо и след 1–2 седмично лечение то е съответно с 85% и 90% по-ниско в сравнение с изходните нива. Значимо намаляване размера на простатата е установено още на първия месец от започване на терапията, като то продължава до 24-ия месец ($p < 0,001$). Препаратът увеличава уринния ток (Q_{max}).

Показания: Умерено тежка до тежка ДХП.

Приложение: На възрастни (вкл. ПНВ) дутастерид се предписва р.о. в ДД 0,5 mg (= 1 капсула). Капсулите се поглъщат цели. Те могат да се приемат по време на хранене или на гладно. В много случаи подобрение настъпва още през първите седмици, но понякога са необходими до 6 мес. за достигане на терапевтичен ефект. При ПНВ не е нужна промяна в ДД. Не се очаква промяна в ДД и при бъбречно болни. Dutasteride има добра перкутанна резорбция, поради което жените, децата и подрастващите трябва да избягват контакт с повредени капсули, съдържащи препарата. Алфа-редуктазните инхибитори могат да намалят косопата и да индуцират окосмяване у лица с мъжки тип косопад (мъжка андрогенна алопеция). Серумни нива на **PSA (простатно-специфичен антиген)** са важен критерий при установяване на *carcinoma glandulae prostaticae*. Концентрации над 5 ng/ml изискват обсъждане и преоценка за извършване на биопсия на простатата. При пациенти с бенигнена простатна неоплазия 6-месечната терапия с Dutasteride понижава плазмените нива на PSA с около 50% дори при наличие на простатен карцином. По тази причина при интерпретиране на изолирана стойност на PSA при мъже, лекувани с Dutasteride в продължение на ≥ 6 мес., стойностите на PSA трябва да се удвояват за сравнение с нормалните стойности на нелекувани пациенти. С този коректив се запазва чувствителността и специфичността на анализа на PSA и се съхранява неговата способност за диагностициране на карцином на простатата.

Взаимодействия: Продължителната комедикация с инхибитори на CYP3A4 и 3A5 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконзол) може да повиши плазмените нива на дутастерид.

Нежелани реакции: Импотентност (в около 6% от наблюдаваните случаи), потиснато либидо (3,7%), смущения в еякулацията (1,8%), гинекомастия (1,3%). Честотата на НЛР намалява с времето. **Противопоказания:** Жени, деца, пациенти с тежко УЧФ, свръхчувствителност към препарата или други блокери на алфа-редуктазата.

FINASTERIDE – INN (АТС код: G04CB01)

● **Enyde®** (Dr. Reddy's Lab. Ltd.) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14, 28 и 98 бр.). ● **Finacon®** (Фармаконс АД) – филм-таблетки 5 mg (оп. 30 бр.). ● **Finasteride Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60 и 84 бр.). ● **Hyplafin®** (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 30, 50 и 100 бр.). ● **Penester®** (Zentiva a.s.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 10, 15 и 30 бр.). ● **Proscar®** (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Има орална бионаличност 63%, $t_{1/2}$ 6 до 8 h и СПП 90%. ▲ Финастерид е *тестостеронов аналог*, инхибиращ чернодробната и тъканната 5 α -редуктаза, която превръща тестостерона в по-активен дихидротестостерон. Намалява дихидротестостерона в кръвта и простатата. Потиска стимулиращото му действие върху развитието на простатен аденом.

Показания: ДХП от I и II степен.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: ДД финастерид е 5 mg р.о. в 1 прием. Терапевтичен ефект се очаква след 3–6 мес., но обикновено лечението продължава още няколко месеца.

Нежелани реакции: Отслабване на либидото, импотенция (при < 4% от случаите), намаляване обема на еякулата, гинекомастия, кожни обриви, ангионевротичен оток; много рядко – развитие на обструктивна уропатия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към финастерид; жени, деца.

G04CX Други средства за лечение на ДХП, вкл. фитопродукти и ХД

EXTRACTUM FRUCTI SERENOAE (АТС код: G04CX02)

● **Permixon®** (Pierre Fabre Medicament) – капсули 160 mg (оп. 60 бр.). ● **Prosta Urgenin Uno®** (Madaus GmbH) – меки капсули 320 mg (оп. по 60, 120 и 200 бр.). ● **Prostamol Uno®** (Berlin-Chemie AG – Menarini Group) – меки капсули 320 mg (оп. по 15 и 30 бр.). ● **Prostaplant®** (Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG) – меки желатинови капсули 320 mg (оп. 30 бр.).

Посочените продукти съдържат гъст или течен алкохолен екстракт от плодовете на *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*, *Saw Palmetto*, палма-джудже), богата на мастни киселини и фитостероли, които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогенните рецептори. Показани са при ДХП. Приемат се по 1 капсула на ден от 320 mg или по 1 капсула от 160 mg сутрин и вечер след хранене в продължение на \geq 3 мес. Може да предизвикат гадене, а в единични случаи – едностранна или двустранна гинекомастия.

PALMINTON® ("Екофарм Груп" АД) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща: а) 160 mg екстракт от плодовете на *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*, *Saw Palmetto*, палма-джудже), богата на мастни киселини и фитостероли, които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогенните рецептори; б) 160 mg екстракт от корени на коприва (*Urtica dioica*) с противовъзпалителна активност; в) 3 mg ликопен (антиоксидант). При ДХП се приема в доза 1 капсула 2 пъти на ден.

PROSTAMAX® (Лечител) – течност 50 ml във флакон (оп. 1 бр.). ХД, съдържаща в 1 ml: екстракт от *Sabal serrulatum* 142 mg, екстракт от *Solidago virgaurea* 71 mg и етанол 60%. Благоприятства функциите на простата и пикочния мехур. При ДХП се приема в доза от 5 до 10 k преди хранене 3 пъти на ден.

PROSTAMAX FORTEX® (Фортекс Нутрисиюкълс) – капсули (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща в 2 капсули: екстракт от *Urtica dioica* 240 mg, екстракт от *Serenoa repens* 320 mg, екстракт от *Epilobium parviflorum* 240 mg и selen 0,1 mg. Намалява честите микционни и никтурични симптоми. При ДХП се приема първите 10 дни по 1 капсула 2 пъти на ден, а след това по 1 капсула дневно в продължение на 4 до 6 седмици.

PROSTAREN® (Ботаник) – таблетки (оп. 60 бр.), съдържащи екстракти от върбовка 175 mg, от гроздово семе (богати на проантоцианидини с антиоксидантна активност) 25 mg и селен 30 mcg. ХД, помощно средство при ДХП. ДД: 2 x 1 таблетка.

PROSTENAL PERFECT® (Walmart) – таблетки (оп. 60 бр.). Комбиниран продукт, съдържащ в 1 таблетка: екстракт от плодовете на палмата-джудже (*Saw Palmetto*) 320 mg, екстракт от корени на коприва 240 mg и цинк 10 mg. Екстрактът от палмата-джудже е богат на мастни киселини и фитостероли (които блокират 5 α -редуктазата, а също свързването на дихидротестостерона с андрогеновите рецептори). БАВ в екстракта от коприва (*Urtica dioica*) – 3,4-диванилилтетраhydroфуран, допринася за стимулиране на тестостероновия биосинтез. Цинкът съдейства за запазване на нормалните плазмени нива на тестостерон, респ. за потенциостта и сексуалната активност. Prostenal Perfect се включва в комплексната терапия на ДХП. Приемат се в ДД 1 таблетка (най-добре след хранене с малко вода).

SPEMAN® (The Himalaya Drug Co) – филм-таблетки (оп. 40 бр.). ХД, съдържаща: а) прах от *Orchis mascula* 65 mg, *Asterocantha longifolia* 32 mg, *Latua scariola* 16 mg, *Mucuna pruriens* 16 mg и *Suvamavang* 16 mg; б) сух екстракт от *Argyrea speciosa* 32 mg, *Tribulus terrestris* 32 mg, *Leptadenia reticulata* 32 mg и *Parmelia perlata* 16 mg. Използва се при ДХП и безплодие у мъже. Препоръчва се в първите 10 дни да се приемат по 2 таблетки 3 пъти дневно, а след това продължително време по 2 таблетки 2 пъти на ден.

TADENAN® (АТС код: G04CX01) (Laboratoires Fournier S.A.) – капсули 50 mg (оп. по 10 и 30 бр.). Съдържа екстракт от растението *Pugueum africanum*. Облекчава или напълно отстранява микционните смущения при ДХП. Приемат се орално по 50 mg/12 h преди хранене в продължение на 4 до 8 седмици.

UROGUTT® (АТС код: G04CX00) (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG) – капсули, съдържащи 160 mg сух екстракт от плодовете на *Serenoa repens* и 120 mg от корените на *Urtica dioica* (оп. по 60, 120 и 200 бр.). Екстрактът от *S. repens* инхибира 5- α -редуктазата, а този от коприва инхибира ароматазата. Urogutt е показан при ДХП. Приемат се по 1 капсула 2 пъти на ден.