

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

Н01 ХОРМОНИ НА ХИПОФИЗАТА И ХИПОТАЛАМУСА

Н01А Аденохипофизни хормони и аналози

АДЕНОХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И ТЕХНИ АНАЛОЗИ

▲ Гландотропни (без гонадотропни) хормони и аналози

АСТН и деривати: АСТН и Tetracosactide

Тиреотропен хормон: Thyreotropin (Thyreotropin, TSH)

Растежен хормон (Somatotropin, GH): Somatotropin (идентичен с нативния GH) и Somatrem (аналог на GH)

Соматостатин и аналози: Somatostatin, Octreotide, Lanreotide

▲ Овулационни стимулатори

Гонадотропини: Choriongonadotropin (LH), Follitropin alfa (rhFSH), Follitropin beta (rhFSH), Follitropin delta (rhFSH), Lutropin alfa (LH), Menotropins (FSH + LH), Urofollitropin (FSH)

Синтетични овулационни стимулатори (антиестрогени): Clomiphene

▲ Пуерперални лактационни стимулатори: Prolactin*

▲ Пролактинови инхибитори (D₂-агонисти): Bromocriptine, Cabergoline, Dihydroergocryptine

Н01АА Аналози на АСТН

TETRACOSACTIDE* – INN (АТС код: Н01АА02)

●Cortrosyn* (NV Organon) – прах 0,25 mg в ампули. ▲ Представява синтетичен аналог на АКТХ, съдържащ първите 24 аминокиселини от полипептидната му верига, отговорни за неговата биологична активност. Стимулира биосинтеза и освобождаването на ГКС от зона fasciculata на надбъбречната кора. Притежава метаболитните, противовъзпалителните, антиалергичните, имunosупресивните и други ефекти на ендогенните ГКС.

Показания: Ревматизъм, ревмокардит, status asthmaticus, шок при изгаряне и измръзване, анафилактичен шок, серумна болест, иридоциклит, симпатична офталмия, неврит на зрителния нерв, постваксинален енцефалит, подагра, псориаична еритродермия и артропатия, erythema exsudativum multiforme, lupus erythematosus, силикоза, улцерозен колит, нефроза, придобита хемолитична анемия, остра левкоза. Обикновено се назначава в края на терапия с ГКС за предотвратяване развитието на инактивитетна надбъбречна атрофия.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение. Субстанцията в ампулите Cortrosyn, равна на 0,25 mg, се разтварят *ex tempore* с приложения разтворител. Въвеждат се венозно капково в продължение на 6 до 8 h при остри шокови състояния.

Нежелани реакции: Алергични реакции (много по-рядко в сравнение с АКТХ), задръжка на течности и образуване на отоци, увеличение секрецията на пепсин и солна киселина в стомаха, хипергликемия, изостряне на латентни инфекции, психическа възбуда, хирзутизъм, менструални смущения, затруднено цикатризиране на раните, забавен растеж при децата. **Противопоказания:** Болест на Иценко-Кушинг, вирилизъм, ЗД, туберкулоза, психози, нефросклероза, амилоидоза, язвена болест, АХ, сърдечна декомпенсация, атеросклероза, полиомиелит, грип, херпесни инфекции, остеопороза.

Н01АВ Тиреотропин

THYROTROPIN ALFA (вж. гл. V04CJ)

Н01АС Соматропин и аналози

SOMATROPIN – INN (АТС код: Н01АС01)

●Genotropin® (Pfizer Enterprises SARL) – писалки, съдържащи прахообразна субстанция по 5.3 mg (= 16 IU) и 12 mg (= 36 IU) плюс разтворител (оп. по 1 бр.). ●Norditropin SimpleXx™ (Novo Nordisk A/S) – инжекционен разтвор 5 mg/1,5 ml (= 15 IU) в безцветен стъклен пълнител (оп. по 1, 3 и 5 бр.). Norditropin SimpleXx™ трябва да бъде предписван за употреба само с писалките NordiPen™ съответно 5, 10 и 15. ●Somatropin Biopartners® (BioPartners GmbH) – прах 2 mg (= 6 IU), 10 mg (= 3 IU) и 20 mg (= 60 IU) плюс разтворител 1,5 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 4 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ●Zomacton® (Ferring GmbH) – прахообразна лиофилизирана субстанция по 12 IU (= 4 mg) в стъклени флакони плюс разтворители в стъклени ампули (оп. по 5 и 10 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват в хладилник при температура от 2 до 8°C. Те не трябва да замръзват. След приготвянето му инжекционния разтвор е годен за употреба 24 h, ако се съхранява при същите условия. ▲ Соматропинът е идентичен с нативния соматотропин (**растежен хормон, – GH**), който се синтезира в аденохипофизата. Той е полипептид с м.м. 21,5 kDa,

състоящ се от 191 аминокиселини. Секретцията му се стимулира от хипоталамичния хормон соматолиберин при хипогликемия, гладуване и стрес, а също – от агонисти на алфа-адренорецепторите, бета-адренорецепторите, допаминовите и серотониновите рецептори, а се потиска от глюкоза, ГКС и соматостатин. Има $t_{1/2}$ 20 min. *Повишава пропускливостта на клетъчната мембрана за аминокиселини и стимулира протеиновия синтез.* Потиска разграждането на белтъци. Неговият стимулиращ ефект върху растежа на скелета се медира от *соматомедина* (полипептид, синтезиран от черния дроб и бъбреците), който стимулира растежа на хрущялите и костите, засилвайки образуването на колаген и хондроитинсулфат в тях. Стимулиране на скелетния растеж при децата може да се очаква само докато се затворят епифизарните фуги. Соматотропинът *намалява използването на глюкоза* за енергийни нужди. Той отслабва ефекта на инсулина и *предизвиква хипергликемия.* *Мобилизира мастите* от техните депа и засилва използването им като енергиен източник. Ефектите на соматотропина върху телесната маса, липидната и въглехидратната обмяна се медира от IGF-1 и IGF-2.

Показания: (1) Деца – изоставане в растежа поради недостатъчност на растежен хормон; изоставане в растежа при момичета, дължащо се на гонадна дисгенезия (синдром на Търнър); изоставане в растежа при деца в предпубертет, дължащо се на хронично бъбречно заболяване; нарушение в растежа с настоящ ръст с индекс за стандартно отклонение (SDS) под – 2,5 и усреднен ръст на родителите под –1; при ниски деца, родени малки за гестационната възраст, с т.м. и/или ръст при раждането под –2 SDS, които не могат да достигнат нормален ръст (скорост на растеж със SDS <0 през последната година) до 4-годишна възраст или по-късно. **(2) Възрастни** – изразена недостатъчност на GH при доказано хипоталамо-хипофизарно заболяване (дефицит на още един хормон от хипоталамо-хипофизарната ос, с изключение на пролактин), демонстрирано чрез два стимулиращи теста след провеждане на адекватна заместителна терапия по отношение на останалите липсващи хормони; недостатъчност на GH, настъпила в детството, потвърдена отново чрез два стимулиращи теста. При възрастни пациенти инсулиновият толерансен тест е стимулиращ тест на избор. Когато този тест е противопоказан, трябва да се използват алтернативни стимулиращи тестове. Препоръчва се комбинираният тест с аргинин. Тестовите с аргинин или с глюкагон също идват в съображение, но те имат по-ниска диагностична стойност в сравнение с инсулиновия тест за толеранс.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препоръчва се *всекидневно подкожно приложение вечер.* Мястото на инжектиране трябва да се променя, за да се избегне липоатрофия (вж. табл. Н1).

Таблица Н1. Препоръчителни ДД соматропин подкожно за деца

Показания	ДД в зависимост от т.м.	ДД в зависимост от т.п.
Недостатъчност на растежен хормон	25 до 35 mcg/kg (или 0.07 до 0.1 IU/kg)	0.7 до 1 mg/m ² (или 2–3 IU/m ²)
Синдром на Търнър	50 mcg/kg (или 0.14 IU/kg)	1.4 mg/m ² (или 4.3 IU/m ²)
Хронично бъбречно заболяване	50 mcg/kg (или 0.14 IU/kg)	1.4 mg/m ² (или 4.3 IU/m ²)
Малки за гестационната си възраст деца	35 mcg/kg (или 0.1 IU/kg)	1 mg/m ² (или 3 IU/m ²)

Забележка. Обикновено се препоръчва ДД 35 mcg/kg somatropin подкожно до достигане на окончателен ръст. Терапията се преустановява след първата година на лечение, ако SDS на скоростта на растеж е под +1. Лечението се преустановява при скорост на растеж < 2 cm годишно и ако е необходимо потвърждение (ако костната възраст е > 14 г. за момичета или > 16 г. за момчета), което съответства на затварянето на епифизите.

Като субституираща терапия *при възрастни* соматропин се дозира според нуждите на отделния пациент. Препоръчва се лечението да започне с ниска ДД 0,15–0,3 mg подкожно (еквивалентна на 0,45 до 0,9 IU). Препоръчва се ДД да се увеличава постепенно през интервали от 1 мес. в зависимост от клиничния отговор и наличието на НЛР. Серумният инсулиноподобен растежен фактор I (IGF-I) може да бъде използван като ориентир при определяне на ДД. Необходимата ДД соматропин намалява с възрастта. ДД варира значително у различните пациенти, но тя рядко превишава 1 mg дневно (еквивалентна на 3 IU дневно).

Взаимодействия: Комедикацията с ГКС намалява терапевтичния ефект на соматропина.

Нежелани реакции от страна на ЦНС: при възрастни – главоболие и парестезии, синдром на карпалния тунел; при деца – главоболие. **Скелетно-мускулна система:** при възрастни – артралгия, скованост на ставите и миалгия, а при деца – артралгия и миалгия. **Кожа:** при възрастни – сърбеж, при деца – обрив. **Нарушения в метаболизма и храненето:** при възрастни – хипергликемия, рядко – НИЗЗД. **Други НЛР:** при възрастни – периферни отоци; при възрастни и деца болка в мястото на инжектиране. У пациенти с генетично детерминиран нисък ръст соматропин може да предизвика образуване на антитела срещу GH и последващо потискане на растежа. **Противопоказания:** Данни за активен малигнен тумор, бременност, кърмене, свръхчувствителност към соматропин или към някое от помощните вещества на препарата. При деца с хронично бъбречно заболяване лечението със соматропин трябва да се прекъсне при бъбречна трансплантация. Вътречерепните неоплазии трябва да бъдат неактивни и противотуморната терапия трябва да е приключила преди започване на лечение с препарата.

H01AX Други аденохипофизни хормони и техни аналози

PEGVISOMANT – INN (АТС код: H01AX01)

● **Somavert®** (Pfizer Manufacturing Belgium N.V./S.A.) – прах 10 mg плюс разтворител 8 ml в стъклени флакон за инжектиране (оп. 30 бр.); прах 15 mg в стъклен флакон плюс 8 ml разтворител в стъклен флакон (оп. 30 бр.); прах 20 mg плюс разтворител 8 ml в стъклени флакон (оп. 30 бр.). *Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзват.* ▲ Pegvisomant се произвежда чрез *рекомбинантна ДНК технология* в експресионна система на *E. coli*. Представлява *аналог на човешкия растежен хормон (GH)*, генетично модифициран в негов рецепторен антагонист. *Блокира GH-рецепторите и пречи на вътреклетъчната сигнална трансдукция на соматотропина (GH)*. Това води до понижаване на серумните нива на инсулиноподобния растежен фактор-I (IGF-1) и до антиакромегален ефект.

Показания: Лечение на пациенти с *акромегалия*, които са имали незадоволителен отговор към оперативното лечение и/или лъчетерапията и при които проведеното лечение с аналози на соматостатина не е нормализирало концентрацията на IGF-1 или не е било понесено.

Приложение: Отначало се инжектира *подкожно* насищаща доза от 80 mg Pegvisomant. След това Pegvisomant се инжектира *подкожно* в ДД 10 mg. Корекциите в ДД се основават на серумните нива на IGF-1, измервани през интервал от 4 до 6 седмици. Съответните корекции се правят с увеличаване на ДД с 5 mg. МДД Pegvisomant е 30 mg *подкожно*. При ПНВ не е нужна корекция на ДД. Безопасността и ефективността на Pegvisomant при деца остава неизследвана. Инсулиновата чувствителност може да бъде повишена след започване на терапия с Pegvisomant. Това повишава хипогликемичния риск при пациенти със ЗД. При такива пациенти може да е необходимо понижаване на ДД на антидиабетичните лекарства. Не е установена безопасността и ефективността на Pegvisomant при пациенти с бъбречна или ЧН.

Локални НЛР: Еритем, болезненост, кървене, хипертрофия в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Диария или запек, гадене, повръщане, метеоризъм, флатуленция, повишени стойности на чернодробните ензими, ксеростомия, понякога хиперсаливация, хемороиди, нарушение на зъбите; грипозни симптоми, астения, оток на долни крайници, нарушено заздравяване на рани, артрит, артралгия, миалгия, сънливост, тремор, хипотензия, нарколепсия, сърбеж, обрив, оток на лицето, суха кожа, нощни изпотявания, нарушения на съня, гняв, апатия, обърканост, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипергликемия, глад, понякога хипогликемия, болки в очите, хематурия, протеинурия, полиурия, увреждане на бъбреците, АХ, болест на Мениер, тромбоцитопения, левкопения, склонност към кървене.

H01B Неврохипофизни хормони

НЕВРОХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И АНТАГОНИСТИ

- *Утерокинетичи:* Oxytocin
- *Конкурентни антагонисти на окситоцина (моколитици):* Atosiban, Barusiban*
- *Вазопресинови производни:* Desmopressin, Felipressin, Terlipressin

H01BA Вазопресин и аналози

DESMOPRESSIN ACETATE – INN (АТС код: H01BA02)

● **Minirin®** (Ferring GmbH) – таблетки по 0,1 и 0,2 mg (оп. по 15, 30 и 100 бр.), дозиран назален спрей от 2,5 mg и 5 ml във флакони (10 mcg/доза спрей). ● **Minirin Melt®** (Ferring GmbH) – перорален лиофилизат *под форма на лингвети* по 60, 120 и 240 mcg (по 10, 30 и 100 бр.). ● **Miram®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 0,2 mg с делителна черта (оп. по 60, 90, 100 и 200 бр.). ● **Noctissin®** (Actavis Group PTC ehf) – таблетки по 0,1 и 0,2 mg (оп. по 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 и 250 бр.). ● **Presinex®** (ДВК Фарма ЕООД) – дозиран назален спрей 0,6 mg/6 ml в стъклен флакон (10 mcg/ЕД). Presinex се *съхранява* в хладилник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзва. ▼ Абсолютната бионаличност на десмопресин след назална апликация е от 3 до 5%, а след орална тя е около 20 пъти по-ниска (от 0,08 до 0,16%). Антидиуретичният ефект на десмопресин, приложен *per nasi* в доза от 10 до 20 mcg се проявява след 15 до 30 min, максималният ефект се проявява след около 1 h и продължава 10 до 12 h. Максималният ефект на десмопресин, приложен *per os* в доза от 100 до 200 mcg се проявява след около 1 до 1,5 h, $t_{1/2\beta}$ е 2–3 h, Vd е от 0,2 до 0,3 ml/kg, а СПП е незначително. Десмопресин не преминава ХЕБ. Екскретира се с урината в 65% в непроменен вид и в незначителни количества с майчиното мляко (2 ng/ml). ▲ Представлява синтетичен аналог на вазопресина (АДХ) и селективен агонист на V₂-рецепторите. За разлика от АДХ обаче десмопресин има *ниска вазопресорна активност и повишена антидиуретична активност*. Активирването на V₂-рецепторите в базолатералните събирателни каналчета на нефрона води до образуването на тесни каналчета, достатъчни да пропуснат водните молекули. След спиране на десмопресин тези каналчета изчезват, като оставят клетъчната мембрана по-слабо пропусклива за вода.

Показания: Diabetes insipidus (субституираща терапия), enuresis nocturna, с диагностична цел за изследване концентрационната способност на бъбрека и за увеличаване контраста при венозна урография, никтурия при пациенти с мултиплена склероза, когато друго лечение е неефективно.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) *Назалните спрейове* освобождават по 10 mcg/0,1 ml десмопресин. Ако ЕД е 20 mcg, тя се аплицира по 1 впръскване от 10 mcg във всяка ноздра. За правилното им дозиране спрейовете трябва да се впръскват в ноздрата, без необходимост от смъркане. Ако те се използват за първи път, е нужно флаконът да се натисне 5 пъти, за да се получи фин спрей и едва тогава да се използва. Ако спрейят не е използван една седмица, флаконът трябва да се натисне поне един път преди употреба. (2) *Орално* при безвкусен диабет десмопресин се назначава на деца и възрастни в доза от 100 до 200 mcg 3 пъти на ден. ДД варира от 300 до 1200 mcg. Оралното приложение на десмопресин е алтернатива при нежелание или невъзможност да се използва назалната апликация, напр. при ринит (инфекциозен или алергичен),

наранявания на носа и др. Точно затова пациентите с diabetes insipidus трябва да са осигурени и с двете форми на дезмопресина – орална и назална. По-високите ЕД дезмопресина (от 10 до 20 пъти) при орално приложение в сравнение с назалната му апликация се дължат близо 20 пъти по-ниската орална бионаличност в сравнение с неговата назална бионаличност. (3) За лечение на първично нощно напикаване при деца над 5 г. и възрастни до 65 г. с нормална концентрационна бъбречна функция дезмопресин се впръсква във всяка ноздра по 1 път вечер преди лягане. При необходимост дозата може да бъде повишена на 2 впръсквания (20 mcg/0,2 ml) във всяка ноздра или общо 40 mcg. Продължителността на терапията трябва да бъде ревизирана след 3 мес., като задължително трябва да има период от 7 дни без Presipex. При първично нощно напикаване десмопресин може да се приложи орално вечер в доза 200 mcg. Понякога е необходима два пъти по-голяма орална доза – 400 mcg. При никтурия началната орална доза е 100 mcg вечер, но при необходимост през интервал от 2 седмици тя може да се повиши до 400 mcg. (4) При пациенти до 65 г. с МС и никтурия, но с НБФ десмопресин се прилага в доза 1 впръскване вечер преди лягане. При необходимост ДД може да се повиши на 1 впръскване във всяка ноздра. (5) С диагностична цел на деца и възрастни десмопресин се прилага еднократно в доза две впръсквания per nasi (= 20 mcg). Липсата на концентрирана урина след лишаване от вода, последвано от способност за концентриране след прилагане на спрея, означава diabetes insipidus. Липсата на концентрирана урина след прилагане на спрея, говори за нефрогенен diabetes insipidus. Когато десмопресин се използва за диагностична цел, приемът на вода трябва да бъде ограничен и да не надхвърля 500 ml 1 h преди апликацията на препарата и 8 h след нея.

Взаимодействия. Комедикацията с ТЦА, SSRIs, хлорпромазин или карбамазепин, които могат да предизвикат допълнителен антидиуретичен ефект, повишава риска от задръжка на течности. Едновременното приложение на десмопресин с НСПВЛ също може да засили риска от задръжка на вода. Препаратите, съдържащи диметикон (полидиметилсилоксан) може да намалят чревната резорбция на десмопресин. Приемът на храна, особено съдържаща мазнини, може да намали силата и продължителността на антидиуретичния ефект при ниски орални дози десмопресин.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, главоболие, замаяност, световъртеж, безсъние, ксеростомия, гадене, диария, назална конгестия; по-рядко – хипертензия (в около 2%), хипонатриемия, периферен оток, водна интоксикация. **Противопоказания:** Хабитуална или психогенна полидипсия; СН и други заболявания, изискващи диуретична терапия; КК под 50 ml/min; хипонатриемия; свръхчувствителност към десмопресин или някое от помощните вещества.

TERLIPRESSIN – INN (АТС кодове: B02BC01 и H01BA04)

● **Remestyp®** (Ferring GmbH) – инжекционен разтвор 0,2 mg/2 ml и 1 mg/10 ml в ампули (оп. по 5 бр.). Съхранява се на сухо и защитено от светлина и замръзване място при температура от 5 до 15 °С. За няколко часа може да се съхранява и при стайна температура (5–15 °С). ▲ Терлипресин е синтетичен аналог на вазопресина. Представява предлекарство, чиито метаболити му имат съдосвиващ хемостатичен ефект.

Показания: Кръвотечение от СЧТ и варици на хранопровода, урогенитални кръвотечения.

Приложение: Венозно (струйно или капково) и много рядко – мускулно. При кръвотечение от СЧТ терлипресин се въвежда i.v. по 1 mg през 4–6 h. При кръвоизлив от варици на хранопровода лечението продължава 3–5 дни. При урогенитални кръвотечения терлипресин се въвежда венозно през 4–6 h в доза 0,2–1 mg. По време на гинекологични операции той може да се инжектира пре- или интрацервикално в доза 0,4 mg, разреден с 10 ml физиологичен разтвор. В този случай хемостатичният ефект се проявява след 5–10 min.

Нежелани реакции: Побледняване на кожата и лигавиците, повишаване на артериалното налягане, главоболие, рядко – развитие на миокарден инфаркт и СН, повдигане, диария, чревни колики, диспнея. **Противопоказания:** Първите три гестационни месеца, токсикоза на бременността, епилепсия.

H01BB Окситоцин и производни

ОХУТОСИН – INN (АТС код: H01BB02) (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор в ампули по 5 IU/1 ml (оп. 5 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °С. ▼ Окситоцинът е неврохипофизен хормон с полипептидна структура и затова след орално приложение се разгражда бързо от химотрипсина, поради което се прилага само венозно или мускулно. Бързо се инактивира в черния дроб, бъбреците и млечните жлези, а също и от циркулиращата в плазмата плацентарна окситоциназа. Има $t_{1/2}$ от 3 до 5 min. ▲ Окситоцинът повишава пропускливостта на клетъчните мембрани за K^+ . По този механизъм той улеснява тяхната деполяризация и увеличава възбудимостта на миометриума. По време на бременност чувствителността на матката към окситоцин се засилва. Утерокинетичният ефект на препарата прогресивно се увеличава с напредване на бременността, като е най-силен по време на раждане. Все още висока чувствителност на матката към окситоцин се установява и в първите дни непосредствено след раждане. Окситоцинът проявява релаксиращ ефект върху мускулатурата на collum uteri и улеснява разкритието. Под негово влияние амплитудата и честотата на маточните контракции нараства, а от високи дози маточният тонус се повишава. Окситоцинът има лактогонна активност, свързана със засилване освобождаването на пролактин от аденохипофизата и възбуждане на миоепителните клетки на млечните жлези.

Показания: За индуциране на раждането при преносване на бременността или преждевременно спукване на околоплодния мехур с първична родилна слабост; за преждевременно индуциране на раждането при някои заболявания на майката и плода (напр. ЗД, прееклампсия, хипертония, Rh-изоимунизационна болест); за стимулиране на родилна слабост; abortus progrediens (след 20-ата гестационна седмица); задръжка на плацентата; за овладяване на тежки хеморагии, дължащи се на маточна атония и субатония след раждане или sectio caesarea; при кръвотечения, последвали вътрематочни интервенции (обикновено в тези случаи по-ефективен е метилергометрин); забавена инволюция на матката след раждане; за стимулиране на лактацията и профилактика на мастит.

Рискова категория за бременност: X.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) За *индукция и стимулиране на раждането* се провежда *венозната капкова инфузия на окситоцин*. Това позволява да се дирижира родилната дейност и е съществено предимство пред всички други лекарства и методи, използвани за същата цел. За венозна капкова инфузия се използва 5% разтвор на глюкоза или глюкозиран серум. Концентрацията на окситоцина трябва да е 1 IU/100 ml разтворител. За целта 5 IU окситоцин се разрежда с 500 ml инфузионен разтвор. Инфузията започва със скорост 8 k/min. Според конкретния случай скоростта на инфузията се регулира през интервали от 30 до 60 min (като максималната скорост е 40 k/min) до възникване и/или оптимално регулиране, а след това и поддържане на родилна маточна активност (3 контракции/10 min). Ако след инфузията на 500 ml (= 5 IU окситоцин) не се развият регулярни и ритмични маточни контракции, стимулирането на раждането се прекъсва и се повтаря на следващия ден или през ден. В случай, че започне регулярна родилна дейност с динамика в разкритието на маточната шийка, трябва родилната активност да продължи да се поддържа или стимулира с втора венозна инфузионна система (5 IU окситоцин/500 ml) до края на раждането. Сумарната доза окситоцин зависи от индивидуалните различия в чувствителността на матката и се колебае много при еднакъв срок на бременност. Максималната ДД окситоцин може да се превиши в случай на жив плод само по строга преценка на акушер-гинеколога. По принцип *след* проведени две последователни безрезултатни окситоцинови индукции трябва да се преоцени начинът на *родоразрешение*. При пациентки със ССЗ обемът на инфузионно приложения разтвор трябва да бъде по-малък, а концентрацията на окситоцина – по-висока. **(2)** При *атонични и хипотонични маточни кръвотечения* от 5 до 10 IU окситоцин, разреждени с 500 ml разтворител, се инфузират венозно и/или 5 IU окситоцин се инжектира мускулно. В този случай окситоцинът може да се приложи едновременно с метилергометрин (мускулно или интрацервикално). Окситоцинът рядко се прилага интрацервикално. **(3)** При *цезарево сечение* непосредствено след екстракцията на плода се въвеждат *бавно венозно* 5 IU окситоцин в комбинация с метилергометрин. **(4)** При *subinvolutio uteri* в пуерпериума се инжектират *мускулно* от 5 до 10 IU окситоцин в комбинация със спазмолитици по схема за т. нар. „*химически масаж*“ на *матката*. **(5)** При *галактостаза* и за *профилактика на мастит* (намаляване на лактостазата) окситоцинът се прилага мускулно в ДД 5 IU.

Взаимодействия. Естрогените и някои простагландини (E₁, E₂ и F_{2a}) засилват утерокинетичния ефект на окситоцин, а гестагените го намаляват.

При **предозиране на окситоцин** може да се наблюдават: фетална брадикардия и асфиксия; хипертонна и дискоординирана родилна дейност, *ruptura uteri*, преждевременно отлепване на плацентата, амниотична емболия, водна интоксикация с главоболие и повдигане. **Противопоказания:** Напречно положение на плода, тесен таз, опасност от *ruptura uteri*, повече от четвърто поредно раждане, преждевременно отлепване на плацентата с данни за маточна апоплексия, *placenta praevia*, *vasa praevia*, повишена чувствителност към окситоцин. Не се препоръчва едновременното приложение на окситоцин и инхалационни анестетици. При венозна инфузия *окситоцинът не трябва да се смесва с кръв и плазма*.

H01C Хипоталамични хормони

1. Хипоталамични рилизинг хормони и аналози

- Corticotropin releasing hormone* (*кортиколиберин*), показан за диагностични цели
 - Protirelin* – синтетичен *тиреолиберин* (стимулира секрецията на TSH), показан за диагностика и контрол при терапия на хипотиреоза и малигнена струма
 - Sermorelin* – синтетичен аналог на *соматолиберина* (диагностичен тест за секрецията на GH при пациенти с нисък ръст)
 - *Гонадотропин-рилизинг-хормон (GnRH) и аналози (агонисти и антагонисти)*
 - *Пролактин рилизинг хормон: неизвестен*
- ### **2. Хипоталамични инхибиращи хормони и аналози**
- *Соматостатин и неговите аналози*
 - *Пролактин рилизинг инхибиращ хормон (DA – допамин)*

H01CA Гонадотропин-рилизинг хормони (GnRHs)

GONADORELIN* – INN (АТС код: H01CA01). Декапептид, секетиран от хипоталамуса. Стимулира секрецията на FSH и LH и предизвиква узряване на фоликулите, което се последва от пълноценна овулация. Произвежда се под форма на ацетатна и хидрохлоридна сол за венозно приложение. Има **PRC B** и **LRC L3**.

NAFARELIN – INN (АТС код: H01CA02)

● **Synarel®** (Pfizer Europe MA EEIG) – назален спрей с концентрация 2 mg/ml 4 ml и 8 ml (оп. 1 бр.). При всяко впръскване се освобождава 0.2 mg нафарелин. ▼ Бионаличността на нафарелин след назално приложение е около 3%, t_{max} 10–45 min, СПП 76–84% и t_{1/2} 4 h. ▲ Нафарелин е синтетичен декапептид – *аналог на GnRH*. Той има 200 пъти по-силно стимулиращо действие върху хипофизата в сравнение с GnRH. При еднократно прилагане нафарелин стимулира освобождаването на LH и FSH засилва биосинтеза на естрогени и андрогени. При многократно приложение обаче тази стимулация постепенно отслабва и след 3–4 седмично лечение по-нататъшното ежедневно прилагане води до намалено освобождаване на LH и FSH с намалено образуване на естрогени и андрогени.

Показания: Ендометриоза и свързаните с нея болки и тъкани увреждания; централно обусловен преждевременен пубертет в двата пола.

Рискова категория за бременност: X.

Приложение: Препоръчаната доза е 1 назално впръскване (= 0,2 mg нафарелин) в едната ноздра сутрин и 1 назално впръскване вечер в другата ноздра. Лечението трябва да започне между 2-ия и 4-ия ден от менструалния цикъл и да продължи 6 мес. При необходимост ДД може да се повиши до 0,8 mg, разделена на 2 назални приложения.

Взаимодействия: Приложението на назални деконгестанти 30 min преди нафарелин намалява неговата резорбция. Диагностични тестове за изследване хипофизно-гонадна функция могат да покажат неточни данни по време на терапията, както и 1–2 мес. след нейното преустановяване.

Нежелани реакции: Топли вълни, промяна в либидото, изсъхване на влагалищната лигавица, главоболие, емоционална лабилност, акне, мигалгии, намаляване на обема на гърдите, свръхчувствителност към препарата, вагинални кръвотечения (през първите 2 мес.), намаление на минералния състав и плътността на костите (след 6-месечно лечение). При редовно приложение нафарелин потиска овулацията, поради което на пациентките трябва да се препоръчат нехормонални контрацептиви. При лечение с нафарелин, както и с други аналози на LH-RH, са наблюдавани овариални кисти, особено през първите 2 мес. Възможно е обратното им развитие, но може да се наложи лекарствено и/или хирургическо лечение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към GnRH или негови синтетични агонистични аналози, неизяснени вагинални кръвотечения; девойки под 18 г; бременност, кърмене. При настъпила бременност приложението на нафарелин се прекъсва незабавно.

H01CB Соматостатин и аналози

OCTREOTIDE ACETATE – INN (ATC код: H01CB02)

● **Octreotide CSC**[®] (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – инжекционни разтвори съответно 0,1 mg/1 ml и 0,5 mg/1 ml в стъклени ампули (оп. по 5 бр.). ● **Octreotide[®] Floella** (Bendalis GmbH) – инжекционен разтвор 0,1 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Octreotide[®] Lyomark** (Bendalis GmbH) – инжекционен разтвор 0,05 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Sandostatin[®]** (Novartis Pharma GmbH) – разтвор 0,1 mg/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Sandostatin LAR[®]** (Novartis Pharma GmbH) – прах за инжекционна суспензия по 20 и 30 mg плюс разтворител (оп. по 1 бр.). Лекарствените продукти се съхраняват при температура 2–8 °C. ▼ Октреотид има t_{max} 30 min, $t_{1/2}$ 100 min, СПП 65%, V_d 0,27 l/kg, тотален клирънс 160 ml/min. ▲ Октреотид е синтетичен дълго действащ аналог на соматостатина. Той инхибира секрецията на GH и секрецията на пептидните хормони на гастроентеропанкреатичната ендокринна система – инсулин, глюкагон, VIP. Октреотид потиска също индуцираната от тиреотропиносвобождаващия хормон секреция на TSH. У пациенти с акромегалия той понижава плазмените концентрации на растежния хормон и/или на соматомедина с около 50% (концентрацията на GH в кръвната плазма е <5 ng/ml). При повечето пациенти клиничната симптоматика се подобрява, а при големи хипофизарни аденоми често се наблюдава известно намаление на туморната маса. Благоприятният ефект при кървене от СЧТ се дължи на силното намаляване на кръвния ток в спланхникусовата област без понижаване на системното артериално налягане.

Показания: Краткотрайно лечение на акромегалия преди неврохирургическа операция; акромегалия при липса на достатъчен ефект от оперативното лечение, лъчелечението и терапията с допаминови агонисти; акромегалия при неоперабилни пациенти и болни, отказващи хирургическо лечение; гастроентеропанкреатични тумори (вкл. карциноиден синдром, инсулином, VIP-ом, глюкагоном, гастрином/синдром на Zollinger–Ellison); тумори, свързани със свръхпродукция на соматостатин; рефрактерна диария у болни от СПИН; профилактика на усложнения след панкреатична операция профилактика и лечение на кръвотечение от езофагеални варици при пациенти с чернодробна цироза. Октреотид намалява секрецията на 5-HT, VIP и глюкагон при гастроентеропанкреатичните тумори и облекчава болестни симптоми, като зачервяване, диария, кожни обриви. Препаратът може да бъде ефективен и в някои редки случаи при вторична тиреотоксикоза, свързана със свръхсекреция на тиреотропен хормон.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: При акромегалия лечението започва с подкожно инжектиране на 50–100 mcg октреотид през 8–12 h. После дозировката на продукта се регулира в зависимост от ежемесечния контрол на плазмените концентрации на GH, клиничния отговор и поносимостта на пациента. В повечето случаи оптималната ДД е 0,2–0,3 mg. МДД октреотид подкожно е 1,5 mg. Обикновено ДД за деца варира от 1 до 10 mcg/kg s.c. При тумори на СЧТ лечението започва с 50 mg октреотид подкожно 1–2 пъти дневно. В зависимост от поносимостта на препарата ДД може да се увеличи постепенно до 0,2 mg 3 пъти дневно. При стомашно-чревни кръвоизливи се препоръчват *i.v. инфузии* на октреотид в ДД 3,5 mcg/kg т.м. Инфузиите се провеждат в продължение на 2–10 дни, а при фистули – до 3 седмици. Преди всяка инфузия 3 mg октреотид се разтварят *ex tempore* в 480 ml апирогенен физиологичен разтвор. Полученият разтвор се въвежда със скорост 40 ml/h (= 250 mcg/h). За да се предотвратят НЛР разтворът трябва да се темперира на стайна температура. В първите 2–3 h след инжектиране на октреотид може да се наблюдава транзитрна хипогликемия, която след това преминава в хипергликемия. Това предполага повишено внимание при прилагане на продукта при пациенти със ИЗЗД. При тези болни кръвната захар трябва да се мониторира през интервали от 3–4 h след започване на лечението с октреотид. Честото образуване на жлъчни камъни при продължително лечение с октреотид изисква ултразвуков контрол на жлъчния мехур през 10–12 мес.

Взаимодействия: Октреотид намалява чревната абсорбция на циклоспорин.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, коремни болки, диария, стеаторея. Октреотид нарушава поносимостта към глюкоза, защото намалява инсулиновата секреция. Във високи ДД той води до увеличаване честотата на образуване на жлъчни камъни. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към октреотид и неговите компоненти.

PASIREOTIDE – INN (ATC код: H01CB05)

● **Signifor®** (Novartis Europharm Ltd) – инжекционен разтвор 0,3 mg/1 ml, 0,6 mg/1 ml и 0,9 mg/1 ml в ампули (оп. по 6, 18, 30 и 60 бр.); лиофилиран прах по 20, 40 и 60 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони плюс разтворител 2 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С. Той не трябва да замръзва.

▲ Представлява аналог на соматостатина. *Инхибира секрецията на АСТН.*

Показания: Възрастни пациенти с болест на Cushing, при които операцията е неподходяща; акромегалия у възрастни.

Приложение: (1) Препоръчителната начална доза пазиреотид при *болест на Cushing* е 0,6 mg *подкожно* два пъти на ден. Дозата може да се повиши до 0,9 mg два пъти на ден. При поява на НЛР тя може да се понижи до 0,3 mg два пъти на ден. Ако в продължение на 2 мес. не се постигне терапевтичен отговор, следва да се обсъди прекустановяване на лечението с този продукт. **(2)** Препоръчителната начална доза пазиреотид при *акромегалия* е 40 mg/28 дни *мускулно*. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта дозата варира от 20 до 60 mg/4 седмици i.m.

Предупреждения и предпазни мерки: Не е необходимо прецизиране на ДД при УБФ. При умерено УЧФ лечението започва с 0,3 mg два пъти на ден и при добра поносимост ДД може да се удвои.

Нежелани реакции: Анемия, адренална инсуциденция, хипергликемия, повишаване стойностите на гликирания хемоглобин, понижен апетит, главоболие, хипотензия, диария, болки в корема, повръщане, холелитиаза, алоpecia, сърбеж, миалгия, артралгия, отпадналост. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към пазиреотид.

SOMATOSTATIN – INN (АТС код: H01CB01)

● **Somatostatin AvantX®** (PH&T S.p.A.) – прах 0,3 mg в стъклен флакон плюс разтворител (физиологичен разтвор) 2 ml за приготвяне на инжекционен разтвор в ампули (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Somatostatin Eumedica®** (Eumedica SA) – прах 0,25 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. 1 бр.); прах 3 mg в флакон плюс разтворител 1 ml в ампули (оп. 1 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °С. Разтворите на соматостатин във физиологичен разтвор са трайни до 72 h. ● **Somatostatin Lyomark®** (Lyomark Pharma GmbH) – лиофилизиран прах 0,25 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Somatostatin PH&T®** (PH&T S.p.A.) – прах 3 mg в стъклен флакон плюс разтворител 1 ml в ампула (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ▲ Соматостатин е пептид, секретирани от хипоталамуса, с кратък $t_{1/2}$ (2–3 min). Той *инхибира секрецията на GH.*

Показания: *Гигантизъм и акромегалия*, дължащи се на свръхпродукция на растежен хормон, което най-често е свързано с аденом на ацидофилните клетки на аденохипофизата. Радикалното лечение в този случай е неврухирургичното, но поради трудно достъпната локализация на тумора то не винаги е осъществимо. Соматостатин е показан също за симптоматично лечение при *гастроентеропанкреатични тумори*, като карциноми и VIP-оми (протичащи с профузни диарии); глюкагономи; гастриноми; синдром на Zollinger–Ellison (в комбинация с H₂-блокери); инсулиноми (за пред- и интраоперативно намаляване на хипогликемията, както и като поддържаща терапия); кръвоизливи в СЧТ.

Приложение: При *акромегалия* лечението започва с 50–100 mcg соматостатин, инжектиран *подкожно* през 8–12 h. В повечето случаи терапевтичен ефект се постига с ДД 200–300 mcg. В зависимост от поносимостта ДД на препарата при необходимост може да се увеличи стъпаловидно. МДД е 1,5 mg соматостатин *подкожно*. При *СЧ кръвоизливи* у възрастни се препоръчва *интравенозна инфузия* на соматостатин със скорост 40 ml/h (= 250 mcg/h). След преустановяване на кръвенето (обикновено след 12–24 h) лечението трябва да продължи още 48–72 h. Продължителността на лечението при фистули е до 21 дни, като то следва да продължи 1–3 дни след тяхното затваряне. Лечението се прекратява постепенно, за да се избегне рибанд ефект. Инфузионният разтвор се приготвя *ex tempore*, като 3 mg соматостатин се разтварят в 500 ml апиrogenен стерил физиологичен разтвор. Разтворът се темперира до стайна температура.

Взаимодействия: Соматостатин намалява чревната резорбция на препаратите циклоспорин и циметидин*. Той засилва склонността към холелитиаза, поради което е необходим периодичен ултразвуков контрол на жлъчния мехур.

Нежелани реакции: Анорексия, повдигане, коремни болки, диария, стеаторея, хипогликемия в първите часове (което налага повишено внимание при прилагането му на пациенти с ИЗЗД). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към соматостатин, бременност, кърмене.

H01CC Анти-гонадотропин-релизинг хормони

BUSERELIN (вж. гл. L02AE)

CETRORELIX – INN (АТС код: H01CC02)

● **Cetrotide®** (Baxter Oncology GmbH) – прахообразна лиофилизирана субстанция и разтворител за инжекционно приложение по 0,25 mg и 3 mg. Съхранява се при температура под 25 °С. ▼ Подкожната бионаличност на цетрореликс е 85%. Стойностите на тоталния му плазмен и бърз клирънс са съответно 1,2 ml/min/kg и 0,1 ml/min/kg. Неговият Vd е 1,1 l/kg, а $t_{1/2\beta}$ е 30 h. ▲ Цетрореликс е *антагонист на лутенизиращия освобождаващ хормон (LHRH)*, блокиращ неговите мембранни рецептори в аденохипофизните клетки. На основата на конкуритивния антагонизъм цетрореликс потиска дозозависимо освобождаването на LH и FSH. Инхибиращият му ефект се проявява незабавно, без първоначална стимулация. При жени *цетрореликс забавя пика на LH, а с това и овулацията*. При жени, подложени на овариална стимулация, продължителността на ефекта му зависи от дозата. След еднократно подкожно инжектиране на цетрореликс в доза 3 mg инхибиращият му ефект продължава поне 4 дни (= 96 h), като на 4-ия ден супресията е 70%. Ефектът на препарата се поддържа с прилагането му в доза 0,25 mg в повтарящи се инжекции през интервали от 24 h. Инхибиращият ефект на цетрореликс е напълно обратим след прекратяване на лечението.

Показания: Предотвратяване на преждевременна овулация у пациентки, подложени на контролирана овариална стимулация, последвана от вземане на яйцеклетка и асистиран репродуктивни технологии.

Приложение: Cetorelix трябва да се назначава само от лекар специалист в асистираната репродукция. Цетрореликс е *in vitro* несъвместим с инфузионни разтвори. Той трябва да се разтваря само с приложения разтворител (апирогенна вода за инжекции). Разтворите му се приготвят *ex tempore*. Препаратите се инжектират *подкожно в долната част на коремната стена*. Първата апликация се извършва под лекарски контрол не по-късно от 30 min в условия, осигуряващи незабавни действия в случай на алергични или псевдоалергични реакции. Съдържанието на 1 флакон cetorelix от 3 mg се прилага на седмия ден от овариалната стимулация (респ. около 132 до 144 h след началото на тази стимулация) с урогонадотропин или рекомбинантен гонадотропин. Ако растежът на фоликула не позволява индукция на овулацията на петия ден (респ. приблизително 96 h) след инжектиране на cetorelix, е необходимо допълнително да се приложат 0,25 mg един път на ден всекидневно, вкл. до деня на индукция на овулацията.

Локални НЛР (с честота 8% и преходен характер): Еритем, подуване и сърбеж в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Синдром на хиперстимулация (от I или II степен по СЗО); много рядко – тежък синдром на хиперстимулация (от III степен по СЗО), която се лекува с почивка, вливане на електролити и хепарин; прояви на свръхчувствителност. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или други аналози на GnRH, екзогенни пептидни хормонални препарати или манитол; средна до тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане; бременност; кърмене; жени в постменопаузалния период; данни за тератогенност или мутагенност; анамнеза за тежки алергични реакции.

GANIRELIX – INN (ATC код: H01CC01)

● **Orgalutran®** (Organon Ltd; Organon NV) – инжекционен разтвор с концентрация 0,25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Представява *GnRH антагонист*. Препаратът модулира действието на хипоталамо-хипофизарно-гонадалната ос чрез конкурентно свързване с GnRH рецепторите в хипофизата. В резултат възниква бързо, значително и обратимо потискане на продукцията на ендогенни гонадотропини (без първоначална стимулация, която се индуцира от GnRH агонистите).

Показания: Предпазване от преждевременно достигане пиково плазмено ниво на LH у жени, при които се провежда контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с Orgalutran може да бъде проведено само под контрола на лекар специалист по лечение на безплодие. Препаратът се комбинира с FSH. Лечението може да започне на 2-ия или 3-ия ден от началото на менструацията. Ганиреликс се инжектира *подкожно* в ДД 0,25 mg, като се започне на 6-ия ден от прилагане на FSH. Ако не се отчита фоликуларен растеж, началото на прилагане на ганиреликс може да започне по-късно, независимо че клиничните проучвания се основават на 6-ия ден от началото на приложение на FSH като начало за приложение на препарата. Прилагането на ганиреликс и FSH следва да става приблизително по едно и също време, но препаратите не трябва да се смесват *in vitro* и инжектирането им не трябва да се извършва в едно и също място. Дозирането на FSH трябва да се основава главно на броя и растежа на фоликулите и в по-малка степен в зависимост от плазмените нива на естрадиол. Ежедневното приложение на ганиреликс трябва да продължи до установяване наличието на достатъчно фоликули с адекватна големина. Крайното узряване на фоликулите се индуцира посредством прилагането на човешки хорионален гонадотропин. Много важно е интервалът между две поредни инжекции ганиреликс, както и между прилагането на последната доза ганиреликс и човешки хорионален гонадотропин да не превишава 30 h!

Предупреждения: По време или след провеждането на овариална стимулация може да възникне т. нар. *синдром на овариална хиперстимулация*. Лечението му е симптоматично (покой, венозна инфузия на разтвори с електролити или колоиди и хепарин).

Нежелани реакция: Локално кожно дразнене в мястото на инжектиране в първите 4 h (изразяващо се в зачервяване със или без оток), главоболие, замаяване, астения и гадене, коремна болка, ектопична бременност, спонтанен аборт. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или към гонадотропин-рилизинг хормон, респ. неговия синтетични аналози, умерено или тежко УЧФ и УБФ.

GOSERELIN (вж. гл. L02AE)

LEUPRORELIN (вж. гл. L02AE)

TRIPTORELIN (вж. гл. L02AE)

H02 КОРТИКОСТЕРОИДИ ЗА СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ

H02A Минералкортикоиди и ГКС за системно приложение

H02AA Минералкортикоиди

FLUDROCORTISONE ACETATE – INN (ATC код: H02AA02)

● **Cortineff®** (Pharmaceutical Works Polfa in Pabiance Joint-Stock Co) – таблетки 0,1 mg (оп. 20 бр.). ▼ Флудрокортизон има 100% орална бионаличност, СПП 42%, t_{max} 1,7 h и биологичен полуживот 18–36 h. ▲ Флуорирането на стероидния пръстен на хидрокортизона в девета позиция увеличава около 300 пъти неговата минералкортикоидна активност и само 10 пъти глюкокортикоидната му активност. Флудрокортизонът увеличава реабсорбцията на натрий и загубата на калий на нивото на дисталните бъбречни каналчета. Продължителността на неговия минералкортикоиден ефект е >18 h.

Показания: Субституиращо лечение на болестта на Адисон (в комбинация с ГКС); за краткотрайна терапия на ортостатична хипотензия, развила се след инфекциозни заболявания, хирургични манипулации или през пубертета.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се след хранене по 1 таблетка 1–2 дневно.

Нежелани реакции (с честота 1–10%): Повишаване на артериалното налягане, отоци, застойна СН; гърчове, главоболие, замаяност; акне, обриви, контузии (поради отоците), диафореза; хипокалиемична алкалоза, потискане на растежа, хипергликемия; влошаване на язвена болест; мускулна слабост; катаракта. **Противопоказания:** Тежки бъбречни и чернодробни заболявания, СН, АХ, мозъчна атеросклероза, психози, системни микози, кърмене.

H02AB Глюкокортикостероиди и глюкокортикоиди

☞ **Фармакодинамика.** Главен ГКС при човека е кортизолът (хидрокортизон). Втори по значение ГКС е кортизонът, който обаче поради многообразието си НЛР като лекарство се използва рядко. **Регулацията на ГКС** се осъществява от АСТН, чиято продукция се контролира от хипоталамичния кортикотропин-рилизинг фактор (кортиколиберин). Намаленото плазмено ниво на ГКС води до активиране продукцията на кортиколиберин в хипоталамуса, респ. на АСТН в аденохипофизата. АСТН стимулира синтеза и освобождаването на ГКС от *zona fasciculata* на надбъбречната кора. *Повечето ефекти на ГКС са медиранни от цитоплазмни рецептори.* След свързване с тях комплексът ГКС-рецептор влиза в клетъчното ядро и *засилва транскрипцията на ядрената ДНК и синтеза на протеини.* Физиологичните ефекти, предизвикани от нормална плазмена концентрация на ГКС, значително се отличават от техните фармакологични ефекти, които се получават при много по-високи плазмени концентрации.

Основните *физиологични ефекти* на ГКС са: стимулиране на гликонеогенезата от аминокиселини; хипергликемия, понижаване на глюкозния толеранс и на чувствителността на инсулиновите рецептори към инсулин (диабетогенен ефект); катаболен ефект, водещ до негативен азотен баланс, вторично отлагане на мазнини в тъканите, потискане на чревната резорбция на калций и мобилизирането му от костите; еозинопения; стимулиране на коагулацията; минералкортикоидни ефекти (Na^+ задръжка с отоци, засилена екскреция на K^+); възбуждане на ЦНС.

Основните *фармакологични ефекти* на ГКС са противовъзпалителен (антиексудативен и антипролиферативен), имunosупресивен, антиалергичен и протившоков. ГКС инхибират пролиферацията на Т-клетките, Т-клетъчния имунитет, както и експресията на гени, кодиращи синтеза на проинфламаторни цитокините IL-1, IL-2, IL-6, INF- α и TNF- α . За противовъзпалителните и имunosупресивните ефекти на ГКС значение имат също следните механизми: инхибиране транскрипцията на гена за COX-2, който нормално се индуцира от медиаторите на възпалението и води до повишаване нивото на възпалителните простагноиди; блокиране витамин D₃-медираната индукция на остеокалциновия ген в остеобластите и модифициране транскрипцията на колагеназния ген; *повишаване синтеза на противовъзпалителния медиаторен протеин липокортин 1, който инхибира фосфолипаза A₂ и блокира продукцията на всички ейкозаноиди.* Значение има също и блокиране продукцията на активирация тромбоцитите фактор. Други фармакодинамични механизми на ГКС включват: стабилизиране на лизозомните мембрани, потискане миграцията на левкоцитите и мастоцитите в тъканите, потискане синтеза на мукополизахариди и АТФ във възпалителното огнище, понижаване активността на хиалуронидазата, *потискане на Т-хелперните лимфоцити* и отслабване на медираната от тях цитотоксичност.

☞ **Чрез дехидриране на кортизона и кортизола** при първия и втория въглероден атом от молекулата им са получени техните производни – съответно преднизон и преднизолон. Повечето от клинично използваните ГКС са *производни на преднизолон.* Съотношението на противовъзпалителната към минералкортикоидната активност на основните ГКС е: хидрокортизон 1:1, преднизон и преднизолон 4:0.6, метилпреднизолон 5:0.5, триамцинолон 5:0, бетаметазон и дексаметазон 30:0. *С цел засилване на глюкокортикоидната и отслабване на нежеланата минералкортикоидна активност в молекулата на съвременните преднизолонови препарати са включени хидроксилна или метилна група при 16-ия въглероден атом, респ. метилна група, флуорен или хлорен атом в позиция 6 и/или 9а.*

(1) **Хидрокортизонови препарати:** Hydrocortisone

(2) **Преднизоновите препарати:** Prednisone

(3) **Нефлуорирани преднизолони:** Budesonide, MaziPredone, Methylprednisolone, Prednisolone

(4) **Флуорирани преднизолони:** Beclometasone, Betamethasone, Desoxymethasone, Dexamethasone, Fluciclonolone, Flumetasone, Flunisolide, Fluticasone, Mometasone, Triamcinolone, Triamcinolone acetonide

☞ **Основни показания.** ГКС се използват в комплексната терапия на *колагенозите* (ревматизъм, РА, първичен хроничен полиартрит, lupus erythematosus disseminatus, полимиозит, дерматомиозит, склеродермия), *алергози* (анафилактичен шок, серумна болест, бронхиална астма, оток на Квинке), *хемопатии* (наследствена хемолитична анемия, тромбопенична пурпура, остра левкемия, лимфогрануломатоза), *кожни заболявания* (екзема, псориазис, пемфигус, erythema exsudativum multiforme), чернодробни заболявания (холестатичен хепатит), панкреатит, нефротичен синдром, след уретротомия по повод стриктура на уретрата и др.

☞ **Лечението с ГКС започва с високи дози.** След получаване на *терапевтичен ефект се преминава на по-ниски поддържащи дози.* Спирането на терапията става с постепенно намаляване на дозата, като в края на терапията се включва тетракозактид*. Имunosупресивната активност на ГКС се използва при *трансплантация на тъкани и органи и при някои аутоимунни заболявания.* Като субституиращи средства те се прилагат при *надбъбречна недостатъчност* (болест на Адисон) като допълнение към минералкортикоидната терапия. Локално под форма на *различни мази* върху

кожата и видимите лигавици (конюнктива и др.) се прилагат много флуорирани преднизолонови препарати с мощен противоалергичен и противовъзпалителен ефект: Betamethasone, Flumetasone, Fluocinolone и др. При *бактериални дерматози* са ефективни комбинирани препарати, съдържащи ГКС и антибиотици: Flucinar N и др. При *гингивити и стоматити* се използват унгвенти, съдържащи ГКС (Dontisolon*, Indextol и др.).

☞ **Взаимодействия.** ГКС намаляват ефекта на АХЛ. Те засилват антиексудативната и улцерогенната активност на НСПВЛ. Ензимните индуктори (барбитурати, фенитоин, рифампицин) отслабват техните ефекти. Комедикацията със салуретици, бримкови диуретици или ацетазоламид* увеличава риска от развитие на хипокалиемия.

☞ **НЛР при системно приложение:** *Повишаване на артериалното налягане; отоци; хипергликемия, хипокалиемична алкалоза; синдром на Иценко–Кушинг; остеопороза, патологични фрактури; хирзутизм; мускулна слабост; СЧ нарушения* (диспептични, хеморагични, улцерогенни); *психични нарушения*, гърчове, световъртеж, главоболие, колебания в настроението; *нарушена цикатризация; влошаване на вирусни, микотични и други инфекциозни заболявания*; влошаване на язвена болест, АХ, ЗД, чернодробна цироза, епилепсия, глаукома, катаракта, миопатии; забавяне растежа на децата; повишаване чупливост на капиллярите; *склонност към тромбози*; вторична надбъбречна недостатъчност; *тератогенен ефект; in vitro* несъвместимост с калций-съдържащи разтвори.

☞ **НЛР при продължително локално приложение:** *Телеангиектазии, сухост, изтъняване и атрофия* на кожата; хиперпигментации, хипертрихоза, фоликулити, *стероидно акне*, дисхромии, катаракта.

☞ **Противопоказания:** Остеопороза, язвена болест, бактериални дерматози, дерматомикози, туберкулоза и луес на кожата, вирусни, паразитози (scabies и др.), психози, тежка АХ, тромбози.

BETAMETHASONE – INN (АТС код: H02AB01)

● **BetazonTab®** ("Антибиотик – Разград" АД) – таблетки 0,5 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Celestone®** (Schering–Plough Labo N.V.) – таблетки 0,5 mg (оп. 30 бр.). ▲ Стимулира биосинтеза на протеини, инхибиращи фосфолипаза А₂, в резултат на което потиска метаболизма на арахидонова киселина. Бетаметазон е *флуорометилпреднизолоново производно*. По своя антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен, имunosупресивен и противошоков ефект той неколккратно превишава хидрокортизона. *Важно негово предимство* е, че не проявява минералкортикоидна активност.

Показания: Остра надбъбречна недостатъчност; шокови състояния; остри алергични заболявания (алергични медикаментозни реакции, астматичен статус, уртикария, оток на Квинке и др.); тиреоидни кризи; дифтерия (заедно с антибиотици); колагенози (ревматизъм, РА, lupus erythematosus, остеоартрит, склеродермия); остър подагричен артрит, бурсит, фиброзит, тендовагинит, псориазис, екземи, пемфигус, гнездовидна алопеция; заболявания на кръвта; бронхиална астма, серумна болест, сenna хрема; улцерозен колит, нефротичен синдром и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Таблетките от 0,5 mg се прилагат от 1 до 2 mg/24 h, разделени в 3 до 4 ЕД след хранене. След постигане на терапевтичен ефект ДД бетаметазон се намалява постепенно през 3 или 4 дни.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

BETAMETHASONE DIPROPIONATE & BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE (АТС код: H02AB01)

● **Diprophos®** (Мери Шарп и Доум България ЕООД) – суспензия за инжектиране 7 mg/ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). Представява стерилна водна суспензия за мускулно или локално инжектиране, съдържаща в 1 ml betamethasone dipropionate 5 mg и betamethasone sodium phosphate 2 mg. ● **Flosterone®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 7 mg/ml в ампули, съдържащи 2 mg бетаметазон динатриев фосфат и 5 mg бетаметазон дипропионат (оп. 5 бр.). ▲ Двата продукта притежават мощен противовъзпалителен (антиревматичен), антиалергичен и имunosупресивен ефект, свързани с непряко инхибиране на фосфолипаза А₂ и други механизми. Комбинацията от бетаметазонови естери с различна степен на разтворимост осигуряват продължително фармакологично въздействие при остри и хронични заболявания, повлияващи се от ГКС.

Показания: РА (при незадоволител резултат от други терапевтични средства), остеоартрит, бурсит, анкилозиращ спондилит, радикулит, епикондилит, кокцидиния, torticollis, лумбаго, екзостоза, апоневрит; хронична бронхиална астма, status asthmaticus, ангионевротичен оток, тежки форми на сenna хрема, лекарствена болест, серумна болест, ухапвания от насекоми; атопичен дерматит, невродермит, контактен дерматит, тежък соларен дерматит, уртикария, хипертрофичен лихен планус, диабетична липоидна некробиоза, alopecia areata, дискоиден лупус, псориазис, пемфигус, келоиди, херпетиформен дерматит, кистозно акне; дисеминиран лупус, склеродермия, дерматомиозит, periarteriitis nodosa.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: (1) Diprophos се инжектира мускулно при необходимост от системно глюкокортикоидно действие или локално (интраартикуларно, периартикуларно, интралезийно). Дълбоко *мускулно* на възрастни се инжектира обикновено в доза 1–2 ml на ден. При респираторни разстройства, свързани с бронхиална астма, спастичен бронхит, сenna хрема, препаратът облекчава и намалява оплакванията след няколко часа. Комбинираното *локално приложение* на Diprophos с местен анестетик се прави рядко. В този случай първо се изтегля необходимата доза Diprophos от флакона в спринцовката, след това се изтегля същият обем 2% лидокаин и спринцовката се разклаща енергично, за да се получи хомогенна суспензия. *Трябва да се избягват локални анестетици, съдържащи фенол, метилпарабен или пропилпарабен*. Интраартикуларното инжектиране на препарата в доза от 0,5 до 2 ml може да премахне възпалението и сковаността, свързани с РА и остеоартрит след 2 до 4 h. Терапевтичният ефект се задържа в повечето случаи около 30 дни. При остри субделтоидни, субакромиални, олекранонни и препателарни бурсити интрабурсалната инжекция на 1 до 2 ml Diprophos отстранява болката и възстановява пълния обем на движенията само след няколко часа. Препоръчителните дози за *еднократно вътреставно инжектиране* на Diprophos са следните: големи стави (колянна, раменна, тазобедренна) – от 1 до 2 ml; средни стави (китка, лакътна, глезенна) – от 0,5 до 1 ml; малки стави (ходило, ръка, торакс)

– от 0,25 до 0,5 ml. Дерматологичните заболявания често се повлияват добре от *интралезийно приложение* на Diprophos. За интралезийно лечение се препоръчва интрадермално инжектиране на препарата в доза 0,2 ml/cm² с помощта на туберкулинова спринцовка и игла № 26. Сумарната обща доза Diprophos от всички кожни участъци не трябва да е по-голяма от 1 ml. При лечение на *бурсити* обикновено се използва туберкулинова спринцовка с игла № 25. Препоръчват се инжектирания на препарата през едноседмични интервали в следните ЕД: бурсит под твърд или мек мазол – от 0,25 до 0,5 ml; бурсит под калусен шип – 0,5 ml; бурсит над halux rigidis – 0,5 ml; бурсит над изкривяване при петия пръст – 0,5 ml; синовиални кисти – от 0,25 до 0,5 ml; метатарзалгия – от 0,25 до 0,5 ml; тендосиновит – 0,5 ml; периостит – 0,5 ml; остър подагрозен артрит – от 0,5 до 1 ml. След постигане на желания ефект се преминава на по-ниска ПД. Спиране на глюкокортикоидната терапия трябва да става чрез постепенно намаляване на дозата. (2) Flosteron се инжектира еднократно *вътреставно* в следните дози: тазобедрена става от 1 до 2 ml, коленна и раменна става – 1 ml, лакътна става – от 0,5 до 1 ml и малки стави (стерноклавикуларни, метакарпални, интерфалангеални) – от 0,25 до 0,5 ml. При бурсити се *инфилтрира* в доза от 0,25 до 1 ml, при синовиални кисти – от 0,25 до 0,5 ml, тендинити – 0,5 ml. При резистенти на друго лечение *псориазис*, *alopexia areata*, *lichen ruber planus*, *нумурална екзема*, *невродермит* Flosteron се инжектира *интралезийно* в доза не по-голяма от 0,2 ml/cm² (максимално до 1 ml седмично). Строго *интрамускулно* (не венозно!) Flosteron се инжектира в доза 1–2 ампули при *алергични заболявания* и реакции на свръхчувствителност.

Взаимодействия, НЛП и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

DEXAMETHASONE – INN (АТС код: H02AB02)

● **Dexamethason KRKA**® (KRKA, d.d. Novo Mesto) – инжекционен разтвор 4 mg/1 ml в ампули (оп. 25 бр.); таблетки по 4, 8, 20 и 40 mg (оп. по 10, 20, 28, 30 и 50 бр.). ● **Dexamethasone Sopharma**® (Софарма АД) – инжекционен разтвор по 4 mg/1 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 2, 10 и 100 бр.). ● **Dexavenum**® (Pharmaceutical Works Jelfa S.A.) – инжекционен разтвор 4 mg/1 ml и 8 mg/2 ml в ампули (оп. по 10). ● **Neofordex**® (Laboratoires CTRS) – таблетки 40 mg (оп. 10 бр.). ● **Prednisolon F**® (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 0,5 mg (оп. 30 бр.). ▼ Дексаметазон е *флуорометилпреднизолоново производно* с $t_{1/2}$ 200 min. ▲ Той притежава силен противовъзпалителен, антиалергичен, противошоков и имunosупресивен ефект. Противовъзпалителната му активност превишава 5–7 пъти тази на преднизолон и е свързана с непряко инхибиране на фосфолипаза А₂. *Предимство* на дексаметазона е, че не проявява минералкортикоидна активност.

Показания: Остър ревматизъм, РА, спондилартрит, бронхиална астма и други алергози, нефротичен синдром, остра левкоза, болест на Hodgkin, тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия, pemfigus, lupus erythematosus, остра надбъбречна недостатъчност (в комбинация с флудрокортизон). Neofordex е показан за лечение на *възрастни с множествен миелом* в комбинация с други лекарства.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Инжекционният разтвор на дексаметазон може да прилага венозно (струйно или инфузионно, разреден с физиологичен разтвор или 5% глюкоза), мускулно и локално (*вътреставно*, в кожни лезии и меки тъкани). *Орално* се предписва след хранене в ДД в зависимост от тежестта на заболяването: при остри заболявания от 5 до 8 mg (разделени в 3 до 4 приема, а при хронични заболявания от 1,5 до 3 mg. ПД дексаметазон е от 1 до 1,5 mg/24 h. В края на терапията се включва тетракозактид*. При тежки астматични пристъпи, мозъчен оток и анафилактичен шок препаратът се инжектира *венозно*. При *анафилактичен шок* дозата е 3 до 8 mg/kg. Тя се въвежда *венозно* за 4 до 5 min. ЕД при *остър астматичен пристъп* е от 0,3 до 0,6 mg/kg. При *мозъчен оток* дексаметазон се въвежда венозно в доза 15 mg/6 h в продължение на 48 до 72 h. При множествен миелом Neofordex се назначава в доза 40 mg в един орален прием след хранене. При ПНВ или при итощени болнии ДД е 20 mg. В края на дексаметазоновата терапия ДД се понижава стъплогообразно до окончателното ѝ спиране.

Взаимодействия, НЛП и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

HYDROCORTISONE – INN (АТС код: H02AB09)

● **Plenadren**® (ViroPharma SPRL) – таблетки с модифицирано освобождаване 5 mg (оп. по 50, 150 и 300 бр.). Показан е за провеждане на ХЗТ при *възрастни* с адренална недостатъчност. ПД е индивидуална. В повечето случаи тя варира от 20 до 30 mg/24 h, в един прием (обикновено сутрин 30 min преди закуска). Може да предизвика: езофагит, гадене, болки в горната част на корема, зъбни ерозии, инфекции на ГДП, седация, световъртеж, ставен оток, отпадналост, понижение на HDL, надаване на телло.

METHYLPREDNISOLONE – INN (АТС код: H02AB04)

● **Depo-Medrol**® (Pfiser Enterprises SARL) – суспензия за инжектиране по 40 mg/ 1ml и 80 mg/2 ml (оп. по 1 бр.). ● **Depo-Medrol with Lidocaine**® (Pfiser Enterprises SARL) – суспензия за *вътреставно* или *мекотъканно* инжектиране по 1 и 2 ml, съдържащи по 40 mg/ml метилпреднизолон и 10 mg/ml лидокаин (оп. по 1 бр.). ● **Medrol**® (Pfiser Enterprises SARL) – таблетки 4 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Methylprednisolone Cortico**® (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 4 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Methylprednisolone Sopharma**® (Софарма АД) – прах в ампули, съдържащи по 6,31 mg (оп. по 5 и 10 бр.), 15,78 mg (оп. по 5 и 10 бр.), 40 mg (оп. 10 бр.), 125 mg (оп. 5 бр.) и 250 mg (оп. 5 бр.) с разтворител по 1 ml в ампули. ● **Methylprednisolone Teva**® (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор 40 mg в стъклен флакон (оп по 1, 3, 5, 10 и 50 бр.). ● **Solu-Medrol**® (Pfiser Enterprises SARL) – прах по 40, 125, 250, 500, 1000 и 2000 mg във флакони плюс разтворител за приготвене на инжекционен разтвор (оп. по 1 бр.). ▲ Метилпреднизолон има по-силни от преднизолон противовъзпалителен, антиалергичен, противошоков и имunosупресивен ефект. Тези негови ефекти се дължат на непряко инхибиране на фосфолипаза А₂, стабилизиране на лизозомните мембрани и други механизми, описани по-горе. *Предимство* на метилпреднизолон е слабата му минералкортикоидна активност.

Показания: Астматичен пристъп; анафилактичен шок; шокови състояния, предизвикани от травми, изгаряне, миокарден инфаркт, белодробна емболия, остър панкреатит, чернодробна недостатъчност, тежки алергични реакции; остри токсикози при деца; барбитурова интоксикация, ухапвания от отровни змии; хепатит; чернодробна кома; тиреотоксични и адисонови кризи; облитериращ тромбангит (интраартериално), ревматизъм, генерализирани екзема, хемолитична анемия, лимфогрануломатоза, нефротичен синдром, аногенитален синдром, улцерозен колит, в офталмологията и др.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Приготвеният *ex tempore* разтвор се инжектира мускулно или бавно венозно (след допълнително разреждане с 5% глюкоза) в ДД 20–40 mg. При много тежки случаи метилпреднизолон се въвежда венозно капково фракционирано в ДД 80 mg. При необходимост от още по-високи дози се използва препаратите Methylprednisolon Sopharma и Solu-Medrol. При хроничен гломерулонефрит, lupus erythematosus и други *автоимунни заболявания* се провежда *пулсова терапия*: метилпреднизолон се прилага *венозно капково*, разреден с физиологичен разтвор, в много високи ДД (≥ 1000 mg) в продължение на 2–3 дни. След това последва *алтернираща орална терапия*, при която препаратът се прилага посменно един ден във високи дози, а следващият ден в ниски дози. В дните, през които се приемат ниски дози метилпреднизолон, се стимулира ендогенната секреция на ГКС. *Орално* продуктът се приема *след хранене*. При бронхиална астма и други алергични заболявания оралната ДД е 12–40 mg, а ПД е 4–16 mg.

При лечение на *астматичен статус* метилпреднизолон се инжектира на *деца* в доза от 1 до 4 mg/kg i.m. (i.v.) в продължение на 1 до 3 дни. След стабилизиране на пациента ДД се редуцира и по преценка на лекаря се преминава на орална терапия (метилпреднизолон се приема след хранене). Дозировката при кърмачета и малки деца може да бъде намалена до 0,5 mg/kg/24 h, но тя трябва да се съобрази с терапевтичния отговор.

При лечение на реакции на отхвърляне след трансплантация на органи метилпреднизолон се препоръчва в дози от 10 до 20 mg/kg/24 h i.v. в продължение на три дни.

Dero-Medrol (метилпреднизолон под форма на ацетатна сол). Поради *in vitro* несъместимост той не трябва да бъде смесван с други разтвори или препарати. Прилага се мускулно, вътреставно, периартикуларно, интрабурсално или в меките тъкани, интралезийно или интравектално. При РА и остеоартрит Dero-Medrol се прилага вътреставно еднократно. В хронични случаи инжекциите могат да бъдат повторени през една, пет или повече седмици. При коленни, глезенни и раменни стави ЕД варира от 20 до 80 mg. При лакътни и гревенни стави ЕД е от 10 до 40 mg. При малки стави (метакарпофарингеални, интерфалангеални, стерноклавикуларни, акромиоклавикуларни) ЕД варира от 4 до 10 mg.

Dero-Medrol with Lidocaine е показан като адювантна локална терапия за краткосрочно приложение (за преодоляване на остър епизод или екзацербация) и когато е необходимо допълнителен анестетичен ефект в следните случаи: синовит при остеоартрит, РА, бурсит, остър подагрозен артрит, епикондилит, остър специфичен тендосиновит, посттравматичен остеоартрит, кистични тумори на апоневрозите и сухожилията (ганглиони). Поради *in vitro* несъместимост продуктът не трябва да бъде смесван с други разтвори или препарати. Дозировката на Dero-Medrol with Lidocaine е като тази на Dero-Medrol. Парентералните суспензии трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на чужди частички или обезцветяване преди приложение.

Solu-Medrol (метилпреднизолон натриев сукцинат) се прилага мускулно, венозно или под форма на венозна инфузия. *Педиатричната ДД не трябва да е по-ниска от 0,5 mg/kg*. При животозастрашаващи състояния на *възрастни* продуктът се инфузира венозно в доза 30 mg/kg в продължение на 30 min. Тази доза може да се повтори през интервали от 4 до 6 h в продължение на 48 h. При *изострени ревматични заболявания* Solu-Medrol се инфузира венозно за минимум 30 min по една от следните две схеми за пулсово лечение в ДД: 1000 mg в продължение на 1 до 4 дни или 1000 mg през 30 дни в продължение на 6 мес. При *МС* в периоди на екзацербация той се прилага в ДД 1000 mg в продължение на 3–5 дни по форма венозно пулсово лечение, като се инфузира за не по-малко от 30 min. Ако не настъпи подобрение курсът може да бъде повторен в рамките на 7 дни. За *подобряване качеството на живот при онкопациенти* в терминален стадий Solu-Medrol се въвежда венозно в доза ДД 125 mg в продължение на не повече от 8 седмици. При лека до умерена *еметогенна химиотерапия* препаратът се инжектира бавно венозно в доза 250 mg в продължение най-малко на 5 min 1 h преди началото на химиотерапията. Тази ЕД метилпреднизолон се повтаря непосредствено при започване на химиотерапията и при изписване на пациента. При *остра гръбначномозъчна травма* лечението започва в първите 8 h. Ако лечението стартира още в първите 3 h метилпреднизолон се въвежда болус венозно в продължение на 15 min в доза 30 mg/kg; следва пауза от 4 до 5 min, след което започва непрекъснатата венозна инфузия на препарата в доза 5,4 mg/kg/h в продължение на 23 h. За прилагане на инфузията с помощта на перфузор трябва да се използва вена, различна от тази, през която е бил инжектиран венозният болус. При *екзацербация на ХОББ* Solu-Medrol се прилага венозно в доза 0,5 mg/kg на всеки 6 h в продължение на 72 h или 125 mg венозно на всеки 6 h в продължение на 72 h, след което се преминава на орален ГКС и дозата постепенно се понижава. Терапевтичният курс продължава минимум 14 дни. По време на имунизации трябва да се избягва използването на ГКС поради техния имunosупресивен ефект.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. в *Общата част* по-горе.

PREDNISOLONE – INN (АТС код: H02AB06)

● **Decortin H® 5** (Merck KaA) – таблетки 5 mg (оп. 50 бр.). ● **Decortin H® 20** (Merck E. AG) – таблетки 20 mg (оп. 20 бр.). ● **Prednisolon Cortico®** (Антибиотик – Разград АД) – таблетки 5 mg (оп. 20 бр.). ● **Sintredius®** (Merck KaA) – перорален разтвор 1 mg/ml в контейнер с обем 5 ml (оп. 1 бр.). ▼ Преднизолон е *хидрокортизоново производно* с $t_{1/2}$ 200 min. ▲ Във фармакологично отношение той е около 5 пъти по-активен от хидрокортизона и предизвиква по-леки минералкортикоидни НЛР. Притежава значителен антиексудативен, антипролиферативен, антиалергичен, имunosупресивен и протившоков ефект, дължащи се на стабилизиране на лизозомните мембрани, непряко инхибиране на фосфолипаза А₂ и други механизми.

Показания: Остър ревматизъм, ревмокардит, спондилартрит, периартрит, болест на Адисон, адреногенитален синдром, алергични заболявания (bronхиална астма, свръхчувствителност към лекарства, серумна болест), хепатит, чернодробна кома, хипогликемични състояния, липоидна нефроза, остра левкемия, болест на Ходжкин, тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия, пемфигус. Преднизолон се включва в състава на паста за биологично лечение на зъбната пулпа и на емулсии – за лечение на афтозен стоматит.

Приложение: Преднизолон се предписва *орално след хранене* при остри заболявания в началото по 30–60 mg/24 h, а при хронични – по 5–10 mg/24 h (същата ДД се прилага като ПД след отзвучаване на острите явления).

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. в *Общата част* по-горе.

PREDNISONE – INN (АТС код: H02AB07)

● **Dehydrocortison**[®] (Антибиотик – Разград АД) – таблетки по 5 mg (оп. 60 бр.). ● **Lodotra**[®] (Horizon Pharma GmbH) – таблетки по 1, 2 и 5 mg (оп. по 30, 50 и 100 бр.). ▲ Преднизон е производно на кортизона с около 4 пъти по-висока противовъзпалителна и *много по-слаба минералкортикоидна активност* в сравнение с него (вж. табл. H1 по-горе). Той проявява още антиалергичен, имunosупресивен и протившоков ефект. Действието на преднизон е свързано със стабилизиране на лизозомните мембрани, непряко инхибиране на фосфолипаза А₂ и други механизми.

Показания: Ревматизъм, РА, спондилартрит, бронхиална астма, остра левкоза, колагенози, periarteriitis nodosa, невродермит, екзема, пемфигус, кератит, иридоциклит.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Преднизолон се приема *орално след хранене*. (1) При ревматизъм лечението започва с ДД 20–50 mg, разделени в 3–4 приема. След достигане на терапевтичен ефект ДД се намалява с 2,5 mg през интервали от 2–4 дни до установяване на ПД – около 5–15 mg дневно. (2) При РА продуктът се прилага продължително време, но в ниски ДД (5–10 mg). (3) При пемфигус, остра левкемия и остри хемолитични кризи могат да се използват по-високи ДД преднизон, достигащи 100 mg. МЕД преднизон за възрастни е 15 mg p.o.; МДД е 100 mg p.o.

Взаимодействия, НЛР и противопоказания: вж. по-горе в *Общата част*.

H03 ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА

H03A Тиреоидни лекарства

☞ **Стандартната терапия** при **хипотиреоидизъм** се провежда с Т4 (левотироксин) p.o. независимо, че чревната му резорбция е непълна и вариабилна. За да се получи терапевтичен ефект, е необходимо Т4 да се прилага в дози, осигуряващи му по-високи плазмени концентрации в сравнение с физиологичните. *Добър критерий за правилно провеждана терапия са нормалните серумни концентрации на TSH*. При болни с ИБС обаче бързото засилване на основната обмяна може да предизвика ексцесивна кардиална стимулация.

☞ Затова *тироксинът трябва да се прилага в постепенно повишаващи се дози*. Поради дългият му плазмен полуживот стабилни плазмени концентрации от една фиксирана доза могат да се постигнат едва след около 5 седмици. ТЗ обикновено се запазва като резервно средство за лечение на тежки форми на хипотиреоидизъм (напр. *микседемна кома*). Неговата по-голяма фармакологична активност в сравнение с тази на Т4 и по-кратък t_{1/2} позволяват бързо да се достигне ТПК. Прилага се *орално*, а при кома – *i.v.*

H03AA Тиреоидни хормони (тиреомиметици)

LEVOTHYROXINE SODIUM – INN (АТС код: H03AA01)

● **Accu-Thyrox**[®] (Galenica SA) – перорален разтвор с концентрация 25 mcg/ml, 50 mcg/ml и 100 mcg/ml в стъклени бутилки по 100 ml (оп. по 1 бр. с пластмасова 5-милилитрова дозираща спринцовка). ● **Euthyrox**[®] 25 (Merck KGaA) – таблетки 25 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox**[®] 50 (Merck KGaA) – таблетки 50 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox**[®] 75 (Merck KGaA) – таблетки 75 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **Euthyrox**[®] 100 (Merck KGaA) – таблетки 100 mcg (оп. 100 бр.). ● **Euthyrox**[®] 125 (Merck KGaA) – таблетки 125 mcg (оп. 30, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 50**[®] (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 50 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 100**[®] (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 100 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **L-Thyroxin 150**[®] (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – таблетки 150 mcg (оп. 25, 50 и 100 бр.). ● **TevaThyrox**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 50 и 100 mcg (оп. по 28, 50, 56, и 100 бр.). ▼ Има p.o. бионаличност до 80%, t_{max} 5–6 h, Vd около 10–12 литра (1/3 от екстратиреоидния Т4 се съдържа в черния дроб), СПП 99,97% и t_{1/2} средно 7 дни (при хипертиреоидизъм – 3 до 4 дни; при хипотиреоидизъм – 9 до 10 дни). Част от Т4 в кръвта се дейодира до Т3. Левотироксин *не преминава диалпацентарно*. Тиреоидните хормони се метаболизира в черния дроб, бъбреците, мозъка и мускулите. Метаболитите им се екскретират с урината и фекалиите. Системният денонощен клирънс на левотироксин е 1,2 литра плазма. ▲ Левотироксин засилва използването на кислорода в тъканите, повишава основната обмяна, а също – и чувствителността на адренорецепторите към NA. Повишава възбудимостта на възбудно проводната система на сърцето. Засилва диурезата. Във високи концентрации потиска гликогеносинтеза, а в ниски го стимулира. Засилва синтеза и мобилизирането на свободни мастни киселини. Активира аденилатциклазата. Ефектът му се проявява бавно (след 3–5 дни) и продължава 7–10 дни.

Показания: Терапия на еутиреоидна струма, главно при *възрастни*, когато йодът не е показан (при лека форма лечението продължава 6 до 24 мес.); профилактика срещу рецидив след струмектомия и тиреоидектомия, в зависимост от хормоналния постоперативен статус (нерядко лечението продължава цял живот); субституираща терапия на хипотиреоидизъм, вкл. по време на бременност и кърмене; супресивна терапия при carcinoma gl. thyroideae;

съпътстваща терапия при хипертиреозидизъм (за периода, през който се приема антихипертиреоидния препарат); диагностика при супресивна сцинтиграфия на щитовидната жлеза.

Рискова категория за бременност: А.

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: Преди започване на лечението с тиреоидни хормони трябва да се изключат или лекуват следните заболявания: коронарна недостатъчност, аngina pectoris, атеросклероза, АХ, хипофизна недостатъчност, надбъбречна недостатъчност, тиреоидна автономия. Ако се предполага тиреоидна автономия, трябва преди лечението да се проведе TRH тест или да се направи супресивна сцинтиграфия. Индивидуалната ДД се определя въз основа на резултатите от лабораторните тестове (вкл. базална серумна концентрация на TSH) и клиничните прегледи. Левотироксин се предписва орално, като ДД се приема наведнъж сутрин на гладно 30 min преди закуска (с малко течност). Бебетата получават цялата ДД най-малко 30 min преди първото хранене, като таблетките предварително се суспензират във вода и получената суспензия се приема с допълнително количество течност или се използва пероралният разтвор. С изключението на бебета, където бързото заместване е важно, терапията с левотироксин трябва да започне с ниска ДД, която следва да се увеличава постепенно през интервал от 2 до 4 седмици, докато се достигне необходимата субституираща доза (табл. Н2). При ПНВ, болни с ИБС, пациенти с тежък или съществуващ от дълго време хипотиреоидизъм се изисква специално внимание; при започване на терапията с тиреоидни хормони трябва да се назначава начална ниска ДД (напр. 12,5 mcg), която след това се повишава постепенно с 12,5 mcg/14 дни при често мониториране на тиреоидните хормони. Клиничният опит показва, че по-ниските ДД са достатъчни при лечение на пациенти с малка т.м. или с голяма нодозна струма.

Таблица Н2. Дозиране на левотироксин

Показания	Препоръчвана ДД
Лечение на еутиреоидна струма	75–200 mcg
Профилактика на рецидив след операция на еутиреоидна струма	75–200 mcg
Субституираща терапия на хипотиреоидизъм при възрастни	
– начална ДД	25–50 mcg
– поддържаща ДД	100–200 mcg
Субституираща терапия на хипотиреоидизъм при деца	
– начална ДД	12,5–50 mcg
– поддържаща ДД	100 до 150 mcg/m ²
Съпътстваща терапия при лечение на хипертиреозидизъм с тиреостатици	50–100 mcg
Супресивна терапия на тиреоиден карцином	150–300 mcg

Забележка: При супресивна сцинтиграфия на щитовидната жлеза левотироксин (Euthyrox 100 mcg) се прилга в ДД 2 таблетки (= 200 mcg) в седмица 2 и седмица 1 преди теста.

Взаимодействия: Пропилтиоурацил, ГКС, бета-адренормиметиците, амиодарон и йод-съдържащите контрастни диагностични лекарства инхибират плазмената конверсия на T4 в T3 и могат да предизвикат както хипер-, така и хипотиреоидизъм. Барбитуратите и други ензимни индуктори могат да повишат чернодробния клирънс на T4. Антидепресантът сертралин и антималярийната комбинация хлороквин/прогванил* отслабват ефикасността на T4 и повишават плазмените концентрации на TSH. Салицилатите, кумариновите антикоагуланти, фенитоин, фуросемид (във високи дози – 250 mg) и клофибрат могат да изместят T3 и T4 от тироксин-свързващия глобулин и да засилят техните ефекти. Колестирамин*, колестипол*, алуминий-съдържащите антиациди, сукралфат*, калциевият карбонат и железосъдържащите препарати намаляват чревната резорбция на левотироксин и отслабват неговата активност. Левотироксин отслабва хипогликемичния ефект на антидиабетичните лекарства. По тази причина преди започване на терапия с тиреоидни хормони нивата на кръвната захар трябва да се контролират често и да се адаптира ДД на антидиабетичния препарат (ако е необходимо).

НЛР, свързани с предозиране (повишените серумни нива на T3 са по-сигурен показател за предозиране, отколкото повишените нива на T4): Нервност, безсъние, диария, мускулни потрепвания, изпотявания, главоболие, намаление на т.м., тахикардия, сърдечни ритъмни нарушения. Лечението се провежда с бета-блокери и евентуално чрез плазмафереза. При суицидни опити еднократното приемане на 10 mg T4 е било понасяно без оплаквания.

Противопоказания: Нелекувана бъбречна или хипофизна недостатъчност, нелекувана тиреотоксикоза; пациенти с галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозна малабсорбция; свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества (лактоза, царевична скорбяла, кроскармелоза, магнезиев стеарат VS, желатина). Лечение с левотироксин не трябва да започва при болни с ОМИ, остър миокардит, остър панкардит.

Н03С Йодна терапия

Н03СА Йодна терапия

JODTHYROX® (АТС код: Н03СА00) (Merck KGaA) – таблетки (оп. 50 бр.), съдържащи по 0,1 mg T4 и йод.

Показания: Еутиреоидна и йоднедомъчна струма; профилактика на рецидиви след резекция на йоднедомъчна струма.

Приложение: Лечението започва с половин таблетка йодтирокс сутрин 30 min преди закуска. След 2 до 4 седмици при недостатъчен терапевтичен ефект ДД се удвоява. При бременност препаратът се приема в ДД от 1 до 1,5 таблетка.

Взаимодействия: Колестирамин* намалява чревната резорбция на йодтирокс.

Противопоказания: ИБС, ритъмни нарушения, СН, аденоматозна струма, БН, панкреатит.

H03B Антитиреоидни лекарства (тиреостатици)

☞ **Механизъм на действие.** Повечето тиреостатици *потискат биосинтеза на T4 и T3 чрез инхибиране на пероксидазата*. Към тях се отнасят benzylthiouracil*, carbimazole*, methylthiouracil*, propylthiouracil и thiamazole (фармакологично активен метаболит на карбимазол*). Тиреостатиците *преминават диаплацентарно*. В резултат новороденото може да има струма, която персистира и по време на кърмене. Използването на T4 по време на бременността е напълно неефективно, защото T4 не преминава диаплацентарно. Известно количество от приложената ДД тиоурейни лекарства се екскретира с майчиното мляко.

☞ **Терапевтични подходи при хипертиреозидизъм.** В САЩ и редица страни на ЕС лекарство на избор при тиреотоксикоза е карбимазол*. Той всъщност е предлекарство, което в черния дроб се превръща в активен метаболит – тиамазол. Използват се възможно най-ниските дози, контролиращи основните клинични симптоми и нормализиращи плазмените нива на T4 и T3. Лечението продължава 2–18 мес. При пациенти, резистентни на тиреостатици, обикновено се използват високи дози карбимазол*, но за да се предотврати развитието на хипотиреозидизъм в тези случаи се прилага и T4. В около 40% от пациентите с тиреотоксикоза се постига оптимален терапевтичен ефект с тиреостатици. В останалите случаи се прилага субтотална тиреоидектомия или радиоактивен йод (¹³¹I), но и при двата метода след няколко месеца или години може да се развие хипотиреозидизъм. Преди *хирургично лечение* пациентите трябва да приемат във високи дози орално калиев йодид в продължение на 2 седмици. *Във високи дози йодидите инхибират синтеза и секрецията на T4* и намаляват васкуларността на хиперплазираната тиреоидна жлеза. Преди *радиоактивно лечение* с ¹³¹I пациентите трябва да бъдат стабилизирани с карбимазол или друг тиреостатик с цел да се намали рискът от развитие на тиреотоксични кризи. *Токсичната нодуларна струма* може да бъде хирургично отстранена, но радиоактивният йод е много по-ефективен, тъй като изотопът се поглъща избирателно от абнормната тъкан. *Мултинодуларната токсична струма* често се лекува с ¹³¹I.

☞ **Бременност.** *Пероксидазните инхибитори* преминават диаплацентарно и могат да предизвикат фетална гуша. *Thiamazole* може да причини aplasia cutis у новороденото. Сравнително най-слаб е тератогенният риск на *пропилтиоурацила*, който е лекарство на избор при хипертиреозидизъм у бременни. *Радиоактивният йод* (¹³¹I) преминава диаплацентарно, нарушава феталната тиреоидна функция и дори може да предизвика тежък хипотиреозидизъм. *Калиевият йодид* във високи дози, използван с цел да предотврати секрецията на T4 и T3 при тежки клинични форми на хипертиреозидизъм, също преминава диаплацентарно и може да причини фетална гуша с големи размери, водеща до респираторна депресия у новороденото.

H03BA Тиоурацили

PROPYLTHIOURACIL – INN (АТС код: H03BA02)

● **Пропусил®** (Admeda Arzneimittel GmbH) – таблетки 50 mg (оп. 100 бр.). ▲ Пропилтиоурацил блокира ензима пероксидаза, а също – превръщането на T4 в T3.

Показания: Тиреотоксикоза.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Назначаване се орално в ДД 300–600 mg, разделена в 3 приема. ПД е 50–150 mg/24 h. В сравнение с други тиреостатици пропилтиоурацил има по-висока степен на СПП (75–80%) и освен това при рН 7,4 *в по-голямата си част той е йонизиран*. Затова само *малка част от него преминава диаплацентарно, а също – в майчиното мляко*. Ако по време на бременността майката приема пропилтиоурацил, сърдечната дейност на плода трябва да се контролира редовно и ако тя превиши 150/min, ДД на тиреостатика трябва да се увеличи.

Нежелани реакции: Отоци, замаяност, световъртеж, главоболие, фебрилитет, кожни обриви и васкулит, ексофолиативен дерматит, алопеция, гуша, констипация, повишаване на т.м., възпаление на слюнчените жлези, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, холестатична жълтеница, хепатит, артралгия, неврит.

Противопоказания: Повишена чувствителност към пропилтиоурацил.

H03BB Сяра-съдържащи имидазолени производни

THIAMAZOLE – INN (АТС код: H03BB02)

● **Metizol®** (Meda Pharma GmbH & Co.KG) – таблетки 5 mg (оп. по 25 и 50 бр.). ● **Thyrozol®** (Merck KGaA) - филм-таблетки по 5, 10 и 20 mg (оп. по 20, 30, 550 и 100 бр.). **USAN:** Methimazole. ▼ Тиамазол е *активният метаболит на карбимазол*. Има р.о. бионаличност 80 до 95%, начало на антитиреоидния ефект след 30–40 min и t_{1/2} 4 h. Не се свързва с плазмените протеини. Тиамазол преминава диаплацентарно и може да предизвика формирането на гуша и хипотиреозидизъм в плода, ако се използва във високи ДД. Тиамазол преминава в кърмата. Концентрациите му в майчиното мляко са равни на тези в плазмата. Излъчва се с урината. ▲ Тиамазол потиска пероксидазата. Намалява основната обмяна.

Показания: Консервативна терапия на хипертиреозидизъм (базедова болест или тиреоидна автономия), предоперативна терапия на хипертиреозидизъм, преди лечение на хипертиреозидизъм с радиоактивен йод до настъпване на неговия ефект, временно лечение на хипертиреозидизъм след терапия с радиоактивен йод, лечение на латентен

хипертиреозидизъм, на анамнеза за хипертиреозидизъм преди излагане на действието на йод (напр. при изследвания с йод-съдържащи рентгеноконтрастни лекарства).

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Тиамазол се предписва орално, като ДД се разделя на три равни ЕД през 8 h. При съпътстваща терапия с левотироксин в зависимост от степента и тежестта на хипертиреозидизма началната ДД тиамазол в първите 3–6 седмици варира от 20 до 40 mg. При необходимост дозата се понижава до 5–10 mg/24 h. При монотерапия лечението започва с 2,5–10 mg/ден тиамазол. МДД тиамазол за възрастни е 50 mg. При бременност тиамазол следва да се прилага във възможно най-ниската ДД (2,5–10 mg) без съпътстваща терапия с тиреоидни хормони. Таблетките трябва да се поглъщат цели след хранене, с малко количество вода. Предоперативно тиамазол се приема по 20 до 40 mg на ден, докато симптомите на хипертиреозидизма изчезнат. За да се скъси предоперативния период, тиамазол може да се приема в комбинация с бета-блокери и/или йод-съдържащ препарат. При терапия с ¹³¹I тиамазол се прилага в ДД 20–40 mg, а след терапия с радиоактивен йод – по 20 или 10–5 mg дневно. За провеждане на профилактично лечение на латентен хипертиреозидизъм преди йодна експозиция тиамазол се назначава в ДД 20–40 mg в комбинация с Т4.

Взаимодействия: Йодният дефицит повишава, а йодният излишък намалява клиничния отговор към тиамазол.

Нежелани реакции: С честотата над 10% – фебрилитет, обриви, левкопения; от 1 до 10% – замаяност, гадене, повръщане, гастралгия, влошен вкус, агранулоцитоза; под 1% – оток, световъртеж, главоболие, сърбеж, уртикария, алопеция, запек, намаляване на т.м., тромбоцитопения, апластична анемия, холестатична жълтеница, артралгия, парестезия, възпаление на слюнчените жлези. При **предозиране** тиамазол предизвиква растеж на гуша и хипотиреоидизъм. Това налага незабавно намаляване на неговата ДД и допълнителна субституция с Т4. **Абсолютни противопоказания:** Доказана свръхчувствителност към тиамазол, анамнеза за увреждане на костния мозък при предишна терапия с карбимазол или тиамазол. **Относително противопоказание:** Кожни алергични реакции към тионамиди в миналото; големите гуши, които притискат трахеята, трябва да се лекуват с тиамазол (в комбинация с Т4) само за кратък период от време.

H03C Йодна терапия

H03CA Йодиди

POTASSIUM IODIDE or IODINE (АТС код: H03CA00)

● **Antistrumin**[®] (Sopharma AD) – обвити таблетки, съдържащи по 0,5 и 1 mg калиев йодид (оп. по 20 бр.). ● **Jodid 200**[®] (Merck KGaA) – таблетки, съдържащи 200 mcg йод (оп. 100 бр.). ● **Kalii iodidum** (“Рамкофарм” ООД, София) – таблетки 65 mg (оп. 10 бр.). **DCI:** Kalii iodidum. ▼ Йодът почти напълно се резорбира в тънкото черво. Той обаче има добра перкутанна и пермукозна резорбция, което трябва да се има предвид при непреднамереното му приложение. Средният обем на разпределение на йод е 23 литра. Серумните нива на неорганичния йод са най-често в границите от 0,1 до 0,5 mcg/dl. Йодът кумулира в щитовидната жлеза, слюнчените и млечните жлези, стомаха. Неговите концентрации в слюнката, кърмата и стомашния сок са 30 пъти по-ниски от тези в плазмата. Йодът се екскретира с урината, което може да се измери в mcg/g креатинин. ▲ Адекватният р.о. прием на йод е съществен за ендогенния синтез на Т4 и Т3 и за нормалната функция и морфология на щитовидната жлеза. Според СЗО ДФН йод за възрастни са от 150 до 300 mcg. ДФН йод по време на бременност са 200 mcg. Неадекватният йоден прием може да доведе до развитие на ендемична гуша и в крайни случаи до кретенизъм. Приложен във високи ДД, надхвърлящи 100 пъти ДФН, калиевият йодид се натрупва селективно в щитовидната жлеза и тиреоглобулина и възпрепятства акумулирането на радиоактивните изотопи на йода (¹³¹I, ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I) и технеция. По този механизъм калиевият йодид осигурява протекция на щитовидната жлеза от незабавните и отложените ефекти на йонизиращата радиация, емитирана от радионуклидите.

Приложение: (1) Препаратите Antistrumin и Jodid, съдържащи *ниски дози йод*, се прилагат профилактично при йоден недоимък, вкл. по време на бременност и кърмене (ДФН йод са от 100 до 200 mcg); за предотвратяване на повторен растеж на гуша след завършване на лечение с тиреоидни хормони или след операция на гуша, дължаща се на йоден недоимък; лечение на гуша, дължаща се на йоден недоимък при деца и юноши. Таблетките се приемат след хранене, с вода. На възрастни и деца над 7 г. калиевият йодид се предписва в доза 1 mg/7 дни; деца от 3 до 7 г. – по 0,5 mg/7 дни и деца от 1 до 3 г. – по 0,5 mg/15 дни. При бременност и кърмене препаратът Jodid се приема по 0,2 mg на ден, а Antistrumin – по 1 mg/7 дни. (2) Таблетките *калийев йодид от 65 mg (еквивалентни на 50 mg йод)* са показани за блокиране или намаляване на натрупването на радиоактивни йодни изотопи в щитовидната жлеза и съответно намаляване на риска от хипотиреоидизъм и тиреоиден карцином в условия на инциденти, свързани с радиоактивно замърсяване и отделяне на йодни технициев радионуклиди (напр. при аварии в АЕЦ, терористични актове и др.). Препоръчаните ДД калиев йодид в такива случаи са: за възрастни, вкл. бременни жени и майки, които кърмят – 2 таблетки; деца от 3 до 18 г. – 1 таблетка (подрастващи с т.м. ≥70 kg приемат 2 таблетки); деца от 1 до 36 мес. – по ½ таблетка; новородени (бебета до 30 дни) – по ¼ таблетка. Препоръчителните дози се приемат възможно най-бързо след инцидента и предполагаема експозиция до 3 h. Калиевият йодид се приема ежедневно докато съществува риск от експозиция (напр. чрез инхалиране на замърсен въздух или консумация на замърсена храна). На новородени, бременни и кърмещи жени е препоръчително да се приеме единствено ЕД калиев йодид и те да бъдат незабавно изведени на безопасно, неконтраминирано място.

Калиевият йодид трябва да се прилага внимателно при пациенти със СН, хиперкалиемия или туберкулоза. Поради наличието на захароза като помощно вещество, Antistrumin е неподходящ при данни за вродена непоносимост към фруктоза, синдром на малабсорбция на глюкоза и галактоза и дефицит на изомалтоза. Калиевият йодид се екскретира с кърмата и може да предизвика обриви и хипофункция на щитовидната жлеза у кърмачето. По време на бременност или

кърмене калиев йодид трябва да се прилага само при доказан йоден недоимък, когато очакваната полза превишава потенциалния риск за фетуса и кърмачето.

Нежелани реакции в посочените ДД не се наблюдават. При *остро токсично предозиране* на калиев йодид се наблюдават кафяво оцветяване на лигавиците, повръщане, болки в корема, дехидратция, шок; в редки случаи – езофагеална стеноза. *Хроничното предозиране* може да предизвика развитие на *йодизъм* (ринит, конюнктивит, бронхит, гастроентерит) и йод индуциран хипертиреозидизъм (изискващ лечение с тиреостатици, плазмафереза, а понякога – и тиреоидектомия). **Противопоказания:** Тиреоидит на Хашимото, автономни нодозни струми, хипертиреозидизъм, свръхчувствителност към калиев йодид.

H04 ПАНКРЕАТИЧНИ ХОРМОНИ

H04AA Гликогенолитични хормони

GLUCAGON – INN (АТС код: H04AA01)

● **GlucaGen® HypoKit** (NovoNordisk A/S) – прах 1 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. по 1 бр.). Глюкагонът е полипептиден хормон, изолиран от алфа-клетките на лангерхансовите острови на панкреаса. Като лекарство се получава от екстракт на говежди или свински панкреас. ▼ Човешкият, свинският и говеждият глюкагон имат еднакъв полипептиден строеж, включващ верига от 29 аминокиселини, с $t_{1/2}$ 10 min. ▲ Заедно с инсулина глюкагонът играе важна роля в глюкозната хомеостаза. Хипергликемизиращият му ефект се дължи на стимулиране на чернодробната гликогенолиза и засилване отделянето на катехоламини от надбъбречната медула. Освен това той потиска тонуса на СЧТ, намалява продукцията на солна киселина и панкреатични ензими. Проявява положителен инотропен ефект и засилва екскрецията на електролити с урината.

Показания: Тежки хипогликемии, свързани с предозиране на инсулин при болни от ЗД или във връзка с предизвикан инсулинов шок у психично болни; като адювантно лекарство при рентгеновата диагностика на стомаха и червата (защото забавя евакуацията на чревното съдържимо).

Рискова категория за бременност: В.

Приложение: Преди употреба продуктът се разтваря с приложени разтворител. Полученият разтвор се инжектира подкожно, мускулно или венозно в доза 0,5–1 mg. При необходимост след 20 min същата доза може да се повтори.

Нежелани реакции: Повръщане, алергични прояви. **Противопоказания:** Феохромоцитом, глюкагоном, инсулином.

H05 ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ КАЛЦИЕВАТА ХОМЕОСТАЗА

H05A Паратиреоидни хормони и техни аналози

H05AA Паратиреоидни хормони

PARATHORMON* – INN (АТС код: H05AA03). В присъствие на витамин D паратхормонът стимулира резорбцията на Ca^{2+} , Mg^{2+} и фосфатни аниони през лигавицата на тънкото черво. Това най-вероятно се опосредства от cAMP подобно на другите пептидни хормони. Паратхормонът се инжектира подкожно или мускулно в доза 20 до 40 UI/ 24 h при хипопаратиреоза, тетания и спазмофилия.

TERIPARATIDE – INN (АТС код: H05AA02)

● **Movymia®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционен разтвор 20 mcg/80 mcl в патрони с обем 2,4 ml (оп. по 1 и 3 бр.).
● **Terrosa®** (Gedeon Richter PLC) – инжекционен разтвор 20 mcg/80 mcl в патрони с обем 2,4 ml (оп. по 1 и 3 бр.).
Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение. ▲ Терипаратид е БПЛ. Представява човешки рекомбинантен ПТХ с подобна активност. Той стимулира остеобластите клетки и отслабва активността на остеокластите, в резултат на което повишава отлагането на нова костна тъкан в трабекуларната и кортикална костна повърхност. У постменопаузални жени значително намалява честотата на вертебралните и невертебрални фрактури, без тези на бедрената кост.

Показания: Остеопороза у постменопаузални жени или при мъже с повишен фракционен риск; остеопороза при двата пола, свързана с продължителна терапия с ГКС.

Приложение: Препоръчителната ДД терипаратид е 20 mcg, инжектиран подкожно в областта на бедрото или корема. Максималната продължителност на лечение е 24 мес. Не е необходима промяна на ДД при ПНВ. Курсът с този продукт не трябва да се повтаря през останалата част от живота. Пациентите следва да получават допълнително калций и витамин D, ако техният алиментарен прием е недостатъчен.

Нежелани реакции: Анемия, хиперхолестеролемия, хиперкалциемия > 3,25 mmol/l, депресия, главоболие, замаяност, световъртеж, синкоп, ишиас, палпитации, хипотония, диспнея, гадене, повръщане, хиатусна херния, ГЕРБ, повишено потене, миалгия, мускулни крампи, артралгия, инконтиненция на урина, полиурия, нефролитиаза, БН, умора, гръдна болка, сърбеж и кръвонасядане в областта на инжекционното място, генерализирана уртикария, повишаване на т.м. и плазмените нива на алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество, бременност, кърмене, тежко бъбречно увреждане, хиперпаратиреоидизъм, болест на Paget, неизяснено повишаване на алкалната фосфатаза, малигном на скелета, костни метастази, предшествваща външна лъчетерапия или имплантирана радиотерапия на скелета.

H05B Антагонисти на паратиреоидния хормон

H05BA Калцитонинови препарати

CALCITONIN – INN (АТС код: H05BA01)

● **Miacalcic®** (Novartis Pharma S.A.S.) – инжекционен разтвор 100 UI/1 ml в ампули (оп. 5 бр.). Калцитонин е едноверижен *полипептиден хормон*, състоящ се от 32 аминокиселини. Той се продуцира главно от парафоликулярните клетки на щитовидната жлеза и в по-малка степен – от околощитовидните жлези и тимуса. Като лекарство се получава от *съомга*. ▲ Ефектът на калцитонин се проявява по-бързо при назално приложение, поради по-бързото достигане до хипоталамуса, регулиращ болковата реакция. Калцитонин се свързва със специфични рецептори в остеокластите и посредством cAMP инхибира деминерализацията на костите. *Стимулира минерализацията на костите*, извършвана от остеобластите, което се проявява с *понижаване на плазмените нива на калция и фосфора* и екскреция на хидроксипролин с урината. Потиска тубулната реабсорбция на калций, фосфати и натрий и засилва уринната им екскреция. При хиперкалциемия калцитонин понижава плазменото ниво на Ca²⁺ и фосфати. Регулира нарушения минерален баланс в костната тъкан при болестта на Paget (деформираща остеоидистрофия). Подобрява калциевата обмяна. Калцитонин има *силен аналгетичен ефект при костни болки*, свързани с остеопороза и артроза.

Показания: Болест на Paget, вторична хиперкалциемия (свързана с метастази в костите и с малигнени костни тумори), хиперпаратиреоидизъм, предозиране и интоксикация с витамин D, първи стадий на болестта на Sudeck; постменопаузална остеопороза.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Лечението с калцитонин трябва да се ограничи за възможно най-кратко време при употреба на минималната ефективна доза. Той може да се прилага вечер, преди лягане, за да се избегнат гаденето и повръщането, възникващи в началото на терапията. **(1)** При *болестта на Paget* се инжектира подкожно или мускулно в доза 100 UI/24 h, когато алтернативно лечение е неподходящо или неефективно. При прилагане на минимална доза от 50 UI три пъти седмично също се постига клинично и биохимично подобрене. Продължителността на лечението се ограничава до 3 мес.; по-продължителната и периодична терапия се основава на оценка на съотношението полза/риск. **(2)** При *малигнена хиперкалциемия* препаратът се прилага в начална доза 100 UI s.c. (i.m.) на всеки 6 до 8 h. Може да се прилага чрез венозна инжекция след предварителна рехидратация. Ако терапевтичният отговор не е задоволителен, дозата може да се повиши максимално до 100 UI на 6 до 8 h. При тежки или спешни случаи калцитонин може да се въвежда чрез венозна инфузия до 10 UI/kg в 500 ml физиологичен разтвор в продължение на най-малко 6 h. **(3)** Препоръчителната доза за предотвратяване на *остра костна загуба*, дължаща се на внезапна имобилизация, е 100 или 50 UI два пъти дневно в продължение на 2 до 4 седмици, подкожно или мускулно. Дозата може да се намали до 50 UI/24 h при започване на раздвижване.

Нежелани реакции: Зачервяване на лицето, дланите и стъпалата; алергични прояви, повръщане, гастралгия, диария, често уриниране, главоболие, дихателни смущения, хиперемия, болки в областта на инжектиране. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към калцитонин.

H05BX Други антипаратиреоидни продукти

CINACALCET – INN (АТС код: H05BX01)

● **Cinacalcet Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Helm®** (Helm AG) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Mylan®** (Mylan S.A.S.) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 28, 30 и 100 бр.). ● **Cinacalcet Sandoz®** (Sandoz d.d.) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Synthron®** (Synthon BV) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28 и 84 бр.). ● **Cinacalcet Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 30, 60 и 90 mg (оп. по 14, 28, 30 и 84 бр.). ▼ Cinacalcet има орална бионаличност от 50% до 80%, СПП 97%, Vd 1000 L и терминален t_{1/2} 30 до 40 h. Неговата МПК се достига 2 до 6 h след приема, а C_{ss} след около 7 дни. Метаболизира се при участие на CYP3A4 и CYP1A2 до неактивни метаболити, от които 75% се екскретират с урината. ▲ Cinacalcet повишава чувствителността на калций-чувствителните рецептори, локализирани върху повърхността на клетъчните мембрана на паращитовидните жлези, които регулират секрецията на паратхормон. В резултат се намалява продукцията на паратхормон и се понижават серумните нива на калций.

Показания: Вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при болни с терминална БН на диализа; за намаляване на хиперкалциемията у пациенти с паратиреоиден карцином или първичен ХПТ (при който е била показана паратиреоидектомия на базата на серумните калциеви концентрации, но при който паратиреоидектомията е клинично неподходяща или противопоказана).

Приложение: **(1)** При вторичен ХПТ препоръчаната начална доза Cinacalcet при възрастни и ПНВ е 30 mg/24 h. През интервали от 2 до 4 седмици ДД се повишава с 30 mg в зависимост от серумните нива на паратхормон. МДД е 180 mg. Серумните нива на паратхормон трябва да се измерват най-малко 12 h след оралния прием и една до 4 седмици след всяка корекция на ДД. Серумните калциеви нива трябва да се измерват един път седмично. След постигане на терапевтичния ефект се преминава на ПД, като по-нататък серумните нива на калций се измерват през интервали от 1 мес., на паратхормон – през 1 до 3 мес. **(2)** При пациенти с паратиреоиден карцином или първичен ХПТ препоръчаната начална доза Cinacalcet е 30 mg/12 h. При необходимост през интервали от 2 до 4 седмици ДД може да бъде повишавана

максимум до 90 mg 3 или 4 пъти на ден с цел понижаване на серумния калций до нормата. Продуктът се приема непосредствено хранене или малко след него.

Нежелани реакции: Анорексия, потискане на апетита, замаяност, главоболие, парестезии, гърчове, влошаване на СН, удължаване на QT интервала, сърдечна аритмия, хипокалциемия (при предозиране), хиперкалиемия, хипотестостеронемия, хипотензия, инфекции на ГДП, кашлица, диспнея, диспепсия, диария/запек, болки в корема, миалгия, мускулни крампи, спиналгия, астения, уртикария. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

ETELCALCETIDE – INN (АТС код: N05BX04)

● **Parsabiv®** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 2.5 mg/0.5 ml, 5 mg/1 ml и 10 mg/2 ml (оп. по 1, 6, 12 и 42 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Плазменият полуживот на препарата варира от 3 до 5 дни. ▲ Етелкалцетид е синтетичен пептид и калциев миметик. Той се свързва с калций-сензитивния рецептор и го активира. По този механизъм намалява секрецията на ПТХ и серумните концентрации на калций и фосфат. Ефектът от понижаване нивата на ПТХ се поддържа през 6-месечни интервали на прилагане на препарата.

Показания: Вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни на хемодиализа с ХБН.

Приложение: (1) Препоръчителната начална доза е 5 mg, приложена чрез болус инжекция 3 пъти седмично. Коририраният серумен калций трябва да бъде на \geq долната граница на нормата. Препаратът не трябва да се разрежда и прилага по-често от три пъти седмично. Той се въвежда през венозната линия на диализния кръг в края на хемодиализата по време на изтичането или след това. Ако се прилага по време на изтичането, най-малко 150 ml от обема за обмен трябва да се приложат след неговото въвеждане. Ако обаче изтичането е завърпило и етелкалцетид не е бил приложен, в този случай той може да се въведе венозно, последван от най-малко 10 ml физиологичен разтвор за промиване. **(2)** Дозата етелкалцетид трябва да се титрира индивидуално от 2,5 до 15 mg в зависимост от терапевтичния отговор. Тя се повишава стъпалообразно от 2,5 до 5 mg не по-често от един път на 28 дни. Максимално допустимата доза е 15 mg три пъти седмично. Целта е да се достигне желаната таргетна стойност на ПТХ, като той трябва да се измери 4 седмици след започване или коригиране на дозата и след това през интервали от 30 до 90 дни по време на поддържащия период. Ако серумните нива на ПТХ са под 100 pg/ml (респ. 10,6 pmol/l), дозата етелкалцетид се намалява или лечението временно се спира. При пациенти, при които терапията е прекратена, тя трябва да започне отново с по-ниска доза етелкалцетид веднага след като нивата на ПТХ достигне стойности > 150 pg/ml (респ. 15 pmol/l) и определения преди диализата серумен коригиран калций достигне нива от $\geq 8,3$ mg/dl (респ. 2,08 mmol/l).

Взаимодействия: *In vitro* етелкалцетид не инхибира и не индуцира CYP ензимите и не е техен субстрат.

Нежелани реакции: Хипокалциемия, хиперкалиемия, хипофосфатемия; главоболие, парестезии; влошаване на сърдечната недостатъчност, удължаване на QT-интервала, хипотония; гадене, повръщане, диария; мускулни смазпи, миалгия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, кърмене.

PARICALCITOL – INN (АТС код: N05BX02)

● **Paratol®** ("Иновамед" ООД) – инжекционен разтвор 5 mcg/1 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Paricalcitol Fresenius® 2 mcg/ml** (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор съответно 2 mcg/1 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Paricalcitol Fresenius® 5 mcg/ml** (Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH) – инжекционен разтвор съответно 5 mcg/1 ml и 10 mcg/2 ml в ампули и флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **TevaPariVit®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – меки капсули по 1, 2 и 5 mg (оп. по 7, 28 и 30 бр.); инжекционен разтвор .5 mcg/ml във флакони по 1 и 2 ml (оп. по 1, 5, 10 и 25 бр.). ● **Zemplar®** (AbbVie Farmaceutica S.L.U.) – меки капсули по 1, 2 и 4 mcg (оп. по 7 и 28 бр.). ▲ Парикалцитол е *аналог на витамин D* (19-nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D₂), който *потиска секрецията на паратхормон* и понижава серумните му нива при болни с ХБН.

Показания: Профилактика и терапия на *вторичен хиперпаратиреоидизъм*, свързан с трети или четвърти стадий на ХБН, вкл. при пациенти на диализа.

Приложение: *Парентерално* paricalcitol се прилга i.v. чрез достъпа за хемодиализа. *Началната доза* в mcg се изчислява по формулата: *изходно ниво на интактния паратхормон в pmol/L/8*. Препаратът се прилага като венозен болус през от интервали не по-чести от 48 h, по всяко време на диализната сесия. Максималната безопасно приложена доза е 40 mcg. След титриране на дозата и прецизиране на дозировката, серумните нива на калций и фосфат трябва да се измерват поне 1 път месечно, а тези на паратхормон – през 3 мес, а по време на титрирането те се измерват по-често. *Перорално* парикалцитол се приема, със или без храна, веднъж дневно, всеки ден или три пъти седмично (приемът е през ден). Началната дозировка се определя от изходните нива на интактния паратхормон (iPTH) – табл. НЗ.

Таблица НЗ. Начални р.о. дози парикалцитол

Изходно ниво на iPTH	ДД всеки ден	Доза през ден
≤ 500 pg/ml (56 pmol/L)	1 mcg	2 mcg
≥ 500 pg/ml (56 pmol/L)	2 mcg	4 mcg

Нежелани реакции: Хиперкалциемия (в около 5% от случаите), хиперфосфатемия, хиперкалиемия, главоболие, дисгеузия, артралгия, миалгия, спиналгия, нарушения в походката и слуха, обърканост, безсъние, уртикария, тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения, анемия, фарингит, пневмония, ритъмни нарушения, рядко – sarcinoma matrae. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, хиперкалциемия, витамин D токсичност.