

M: МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА (MUSCULO-SKELETAL SYSTEM)

M01 ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ И АНТИРЕВМАТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

M01A Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)

● Неселективни COX-1/COX-2 инхибитори – производни на киселини

Салицилова (салицилати): Acetylsalicylic acid

Фенилоцетна: Aceclofenac, Bromfenac (вж. гл. S01BC), Diclofenac, Lonazolac

Индолоцетна: Indometacin, Sulindac*

Пропионова (пропионати): Dexketoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin

Енолова (оксиами): Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam

● COX-2 инхибитори

Селективни COX-2 инхибитори (коксиби): Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib

Преференциални COX-2 инхибитори: Meloxicam, Nimesulide

☞ **Основните ефекти на НСПВЛ** са противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен. Те са свързани главно с **инхибиране на циклооксигеназите** и потискане метаболизма на арахидонова киселина, респ. синтеза на простааноиди (простагландини и тромбосани). Установени са три *изоформи* на циклооксигеназата – COX-1, COX-2 и COX-3. Първият изоензим (COX-1), известен като *конститутивна циклооксигеназа*, е локализиран в повечето тъкани, вкл. тромбоцитите (стимулира тяхната агрегация); участва в регулацията на тъканната хомеостаза и неговата активност при възпаление се повишава 2–4 пъти. Изоформата COX-2 (*индуцируема циклооксигеназа*) се индуцира във възпалените клетки, когато те бъдат активирани от инфламаторните цитокини (IL-1, TNF- α и др.). При възпаление нейната активност нараства 10–20 пъти. COX-2 е отговорна за синтеза на инфламаторни простааноиди (вкл. PGI₂ с вазодилатативен и потискащ тромбоцитната агрегация ефект) и тромбосани. Инхибицията на COX-2 е преди всичко време-зависима поради което противовъзпалителният ефект нараства с времето. Съществуват и други механизми на противовъзпалителния ефект. Например препаратът sulindac проявява известна антиоксидантна активност и може да намали тъканните увреждания (профилактично антиалтеративно действие). Ацетилсалициловата киселина инхибира експресията на транскрипционния фактор NF- κ B, играещ ключова роля при транскрипцията на гени за медиаторите на възпаление. COX-3 е локализиран в мозъка. Предимно COX-3 инхибират ненаркотичните аналгетици парацетамол, пропацетамол* и метамизол.

- **Противовъзпалителният ефект** (по-силен антиексудативен и сравнително по-слаб антипролиферативен ефект) на НСПВЛ се дължи главно инхибиране на COX-2 и намаляване на синтеза на съдоразширяващи простагландини (PGE₂, PGE₁, PGI₂) във възпалените тъкани; по този начин се намалява и отокът.
- **Аналгетичният ефект** се обяснява с намаляване продукцията на простагландини, при което отслабва чувствителността на ноцицепторните нервни окончания към брадикинин, хистамин, 5-HT и други медиатори на възпалението, чийто ексудативен и аллогенен ефект вазодилаторните простагландини потенцират; облекчаването на главоболието вероятно е резултат на намаляването на простагландин-медираната вазодилатация.
- **Антипиретичният ефект** на НСПВЛ се проявява в понижаване на повишената т.т. Това се дължи на понижаване синтеза на PGE в хипоталамуса, стимулирана от инфламаторния пироген IL-1, освобождаващ се от макрофагите под влияние на бактериалните ендотоксини.

☞ **Нежеланите ефекти на неселективните НСПВЛ** – *улцерогенен, нефротоксичен и бронхоспастичен* се дължат на инхибиране на COX-1. Протекциите на СЧТ и реналната хомеостаза са свързани с нормален синтез на PGE и PGI₂ (простагландин). Повечето НСПВЛ инхибират обратимо COX-1. Комедикацията на НСПВЛ с антиулкусни лекарства (протонни инхибитори, H₂-блокери) намалява в значителна степен улцерогенния риск. *Тежките нежелани кардиотоксични ефекти (ОМИ, мозъчно-съдови инциденти) на коксибите и потискането на фертилитета, се дължат на инхибиране на COX-2.* Те се обясняват съответно с намаления синтез на тромбоцитния антиагрегант простагландин (PGI₂) и на PGE_{2 α} (свързан с утеринната функция, ембрионалната имплантация и раждането).

M01AB Производни на оцетната киселина и сродни съединения

ACECLOFENAC – INN (АТС код: M01AB16)

● **Afamil®** (Gedeon Richter Plc.) – филм-таблетки 100 mg (оп. по 10, 20 и 60 бр.); перорален прах 100 mg в сашета (оп. 20 бр.); дермален крем 1,5% 60 g в алуминиева туба. ▼ Храната забавя скоростта на СЧ резорбция на ацеклофенак, но не намалява нейната степен. Продуктът има T_{max} 1,25 до 3 h, Vd 25 l, СПП 97% и t_{1/2} 4 h. Концентрацията му в синовиалната течност е 57% от тази в плазмата. ▲ Представлява НСПВЛ с аналгетичен и противовъзпалителен ефект, съизмерими с тези на диклофенак и индометацин.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, хумероскапуларен периартрит, зъбобол, лумбалгия, атрталгия, първична дисменорея; локално при тендинит, тендовагинит, периартрит, лумбаго, тортиколис.

Приложение. На *възрастни* се предписва по 100 mg 2 пъти на ден *след хранене*. При ПНВ не е необходима корекция на ДД. Няма данни относно употребата на ацеклофенак при деца. При пациенти с чернодробни увреждания ДД ацеклофенак е 100 mg. При болка и възпаление от травматичен и мускулно-скелетен произход 1,5 до 2 g (= 5 до 7 cm) крем се втрива с масажирание в съответната област.

Нежелани реакции. Ацеклофенак се отличава с по-добра поносимост в сравнение с повечето НСПВЛ. Той може да предизвика: диспепсия (в 7,5% от наблюдаваните случаи), коремни болки (6,2%), гадене и диария (1,5%), флатуленция (0,8%), гастрит (0,6%), обстипация (0,5%), улцерозен стоматит (0,1%), в единични случаи – панкреатит, мелена; световъртеж (1%), парестезии, тремор, сомнолентност, безсъние, депресия; сърбеж (0,9%), обрив на кожата (0,5%), дерматит; рядко – повишаване на плазмените концентрации на чернодробните ензими, алкалната фосфатаза и креатинина; хиперкалиемия; в единични случаи – едем, палпитации, крампи на долните крайници, зачервяване, диспнея, анемия, гранулоцитоза и тромбоцитопения. **Противопоказания:** Активна пептична язва или кръвоизливи от СЧТ; повишена чувствителност към диклофенак или други НСПВЛ. Не се препоръчва използването на ацеклофенак по време на бременност поради възможността от преждевременно затваряне на d. arteriosus и развитие на БАХ у новороденото, преносване на бременността и удължаване на самото раждане.

ETODOLAC – INN (АТС код: M01AB08)

● **Etodin®** (Нобел Фарма ООД) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Etodin fort®** (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ▼ Етодолак се абсорбира добре в СЧТ и неговата орална бионаличност не се влияе съществено от храна и антиацитиди. Има $t_{1/2}$ 7 h и СПП над 95%. ▲ Етодолак е неселективен COX-1/COX-2 инхибитор с противовъзпалително, аналгетично, антипиретично и известно урикозурично действие.

Показания: РА, анкилозиращ спондилит, артроза с болка и ограничения в движението, миалгия, артралгия, главоболие, зъбобол, постоперативни стоматологични интервенции, дисменорея.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Препоръчителната ДД етодолак варира от 400 до 800 mg p.o. след хранене. Тя се разделя в два приема (сутрин и вечер). МДД е 1,2 g. При пациенти с т.м. до 60 kg ДД не трябва да е по-голяма от 20 mg/kg. Не е необходима корекция на ДД при ПНВ.

Взаимодействия: Етодолак може да потенцира ефектите на оралните антикоагуланти, СУП, тиклопидина и лития. Той засилва хематологичната токсичност на метотрексата. Понижава действието на диуретиците.

Нежелани реакции: Гадене, епигастралгия, метеоризъм, констипация; обриви, сърбеж, алергичен ринит; преходни повишения на серумните трансаминази; главоболие, замаяност, лесна уморяемост; рядко – повишен риск от артериални тромботични събития, отоци, АХ. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към основното или към някое от помощните вещества (оцветителите Е 171 и Е 172, лактоза, поливинилпиролон, магнезиев стеарат), анамнеза за язвена болест, анамнестични данни за аспириноподобна астма, деца под 16 g.

DICLOFENAC – INN (АТС кодове: M01AB05 и M02AA15)

● **Almiral®** (Medochemie Ltd.) – гел 1,16% 25 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. 20 бр.); разтвор за инжектиране 75 mg/3 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Cataflam®** (Novartis Pharma GmbH) – обвити таблетки 25 mg (оп. 20 бр.) и 50 mg (оп. 10 бр.). ● **Diclac® 5%** (Hexal AG) – гел 5% по 50 и 100 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ● **Diclac®** (Hexal AG) – разтвор за инжектиране 75 mg/3 ml в ампули (оп. по 1 и 5 бр.); гелове от 1% и 5% в туби по 50 и 100 g (оп. по 1бр.). ● **Diclac 75 ID®** (Hexal AG) – таблетки с изменено освобождаване 75 mg (оп. по 10, 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclac 150 ID®** (Hexal AG) – таблетки с изменено освобождаване 150 mg (оп. по 10, 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclofenac Duo BMS®** (Bristol-Meyers Squibb Kft) – капсули 75 mg с удължено освобождаване (оп. 30 бр.). ● **Diclofenac 50 Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Diclofenac Tchaikapharma®** („Чайкафарма“ АД) – стомашно-устойчиви таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Diclofenac Vetprom®** (Ветпром АД) – гел 1% 50 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.). ● **DicloRapid®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви капсули 75 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Feloran®** (Софарма АД) – инжекционен разтвор в ампули 75 mg/3 ml (оп. по 10 и 100 бр.); свещички по 100 mg (оп. 6 бр.); гел 1% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Feloran Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – гел 5% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.); таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Feloran Forte®** (Софарма АД) – гел 5% 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Naclor®** – колик (вж. зл. S01BC). ● **Naklofen®** (M02AA15) (KRKA d.d.) – стомашно устойчиви таблетки по 50 (оп. по 10 и 20 бр.); инжекционен разтвор 75 mg/3 ml в ампули (оп. 5 бр.); гел 11.6% 2 в алуминиеви туби по 60 и 120 g (оп. по 1 бр.). ● **Naklofen DUO®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – модифицирани капсули 75 mg, съдържащи 25 mg диклофенак в ентросолвентни пелети и 50 mg – под форма на пелети със забавено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Naklofen SR®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Travmagel®** („Актавис“ ЕАД) – гел 1% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Travmagel®** (Actavis Group PTC ehf.) – гел 5% 60 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Viklaren®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – стомашно-устойчиви капсули 75 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Voltaren®** (Diclofenac Sodium) (Novartis Pharma GmbH) – инжекционен разтвор 75 mg/3 ml в ампули (оп. 5 бр.); ентросолвентни таблетки по 25 mg (оп. 30 бр) и 50 mg (оп. 20 бр). ● **Voltaren® 50** (Novartis Pharma Services Inc.) – ентросолвентни таблетки 50 mg (оп. 20 бр) и свещички 50 mg (оп. 10 бр.) и 100 mg (оп. 5 бр.). ● **Voltaren Dolo®** (GSK Consumer Healthcare Trading Ltd) – филмирани таблетки и меки капсули от 12,5 mg (оп. по 10, 20, 30 и 40 бр.). ● **Voltaren® Emulgel** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 1.16 % по 20, 50, 100 и 150 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Voltaren Forte®** (Novartis Consumer Health GmbH) – гел 2.32 % по 30, 50, 60, 100, 120 и 150 g в туби (оп. по 1 бр.). ● **Voltaren Retard®** (Novartis Pharma GmbH) – таблетки 100 mg с удължено освобождаване (оп. 100 бр.). ● **Volfast®** (Novartis Pharma GmbH) – прах 50 mg в сашета (оп. 3 бр.). ▼ Има орална бионаличност 54%, СПП 99,7% и $t_{1/2}$ от 3 до 6 h. Прониква в

синовиалната течност. ▲ Диклофенакът има мощно противовъзпалително, аналгетично и антипиретично действие, свързани с инхибиране биосинтеза на простагландини.

Показания: РА, болест на Бехтерев, синдром на Бехчет, остеоартроза, периартикуларни заболявания, спиналгия, миалгии, невралгии, посттравматични и постоперативни болки, перикардни кръвоизливи след кардиохирургични операции, аднексит.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) Приема се *орално след хранене* в доза за възрастни от 25 до 50 mg/8 h. Лекарствените форми диклофенак с удължено освобождаване се предписват от 75 mg до 100 mg 1–2 пъти на ден. МДД за възрастни е 150 mg. *Ректално* препаратът се назначава по 1 свещичка на ден. При остри или изострени хронични ставни заболявания диклофенак се инжектира *мускулно* в доза 75 mg 1 до 2 пъти на ден не повече от два дни. Аналгетичният ефект на препаратта Voltfast се проявява още в първите 4–5 min след неговото приемане и достига максимум до 15 min. Voltfast е показан за *краткотрайно (до 72 h) лечение на остри състояния* в следните случаи: постоперативна болка; възпаление и оток, вкл. след стоматологична и ортопедична интервенция; посттравматична болка; болезнени и/или възпалителни гинекологични състояния (напр. първична дисменорея или аднексит); мигренозни пристъпи със или без аура; спиналгия; извънставен ревматизъм. В повечето случаи ДД за възрастни варира от 50 до 150 mg, а при дисменорея и мигрена – до 200 mg. ДД за деца над 14 г. е 50 до 100 mg след хранене. При *постоперативни болки* диклофенак може да се въведе *венозно капково* в доза 75 mg в продължение на 30 до 180 min. За тази цел 250–500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза се смесват с 0,5% ml 8,4% (или 1 ml 4,2%) разтвор на натриев хидрогенкарбонат и едва след това към тях се добавя съдържанието на 1 ампула диклофенак (75 mg). **(2)** Voltaren Dolo (12,5 mg) е показан за облекчаване на главоболие, зъбобол, дисменорея, миалгия, спиналгия. На възрастни се назначава в доза 25 mg през 4 или 6 h в продължение от 3 до 5 дни. МДД е 75 mg. **(3)** На деца над 1 г. диклофенак се предписва *орално след хранене* в ДД от 0,5 до 2 mg/kg, разделена в 2–3 приема. При *ювенилен РА* ДД диклофенак може да се увеличи максимално до 3 mg/kg. **(4)** **Геловете**, съдържащи диклофенак, се използват локално при посттравматично възпаление на сухожилията, ставите, ставните връзки и мускулите (напр. при навяхвания, натъртвания, разтягане и др.); тендовагинит, синдрома „рамо–ръка“, бурсит, периартрит. Те се *втриват* в кожата на болния участък с леко масажиране 3–4 пъти на ден в доза 2–4 g, след което ръцете трябва да се измият.

Взаимодействия: Диклофенакът повишава плазмените нива на дигоксина. Засилва ефекта на антикоагулантите и антидиабетичните лекарства. Той увеличава токсичността на метотрексат и циклоспорин. Отслабва ефекта на диуретиците. Повишава честотата и тежестта на НЛР, предизвикани от други НСПВЛ при комедикация с тях.

Нежелани реакции: В сравнение с други НСПВЛ диклофенак блокира значително по-слабо СОХ-1 поради което има сравнително по-добра поносимост, но неговите НЛР са изследвани и описани в детайли: СЧТ – епигастралгии, повдигане, повръщане, анорексия, метеоризъм, диария, абдоминални болки, диария, диспепсия, при продължително приложение – мукозни ерозивно-язвени дефекти, мелена (много рядко) със или без перфорация, афтозен стоматит, глосит; *черен дроб* – преходно повишение на плазмените нива на аминотрансферазите, много рядко хепатит (със или без жълтеница). *Нервна система* – главоболие, световъртеж, замаяване, сънливост (рядко), парестезии, *паметови нарушения и дезориентация за време и пространство* (в отделни случаи), неясно зрение и диплопия, шум в ушите, повишена раздразнителност, тремор, гърчове (особено при комедикация с хинолони), кошмарни съновидения, нарушения на вкуса, асептичен менингит. ССС (в единични случаи) – тахикардия, ретростернална болка, АХ, застойна СН. *Бъбреци* – отоци, остра БН, интерстициален нефрит, папиларна некроза, хематурия, протеинурия. *Кръвотворна система* – единични случаи на тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, апластична анемия. *Кожа* – рядко уртикарни обриви, полиморфен еритем, булозни промени, екзема, токсична епидермолиза, еритродермия, алопеция, *фотосенсибилизация*. **Други НЛР:** Астматични пристъпи (поради доминиране на липооксигеназния метаболизъм на арахидоновата киселина над циклооксигеназния), анафилактичен оток (с хипотензия), васкулит, пневмонит; преждевременно затваряне на артериалния проток у плода; *потискане на маточните контракции*; рядко след *i.t.* инжектиране локална болка и уплътнение, а в отделни случаи – локален абсцес или некроза на тъканите. *Прилагането на диклофенак във високи ДД (150 mg) е свързано с известно повишаване на риска от артериални тромботични събития* (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт). **Противопоказания:** Язвена болест; анамnestични данни за алергични заболявания, свързани с приемане на НСПВЛ или с повишена чувствителност към диклофенак, респ. към неговия разтворител в ампулната форма – метаби сулфит натрий; нарушения в кръвотворенето, проктит (отнася се за свещичките); комедикация с хинолони, циклоспорин, метотрексат или НСПВЛ, деца <1 г.

DICLOFENAC & OMEPRAZOLE (АТС код: M01AB55)

● **Diclopram®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – капсули с изменено освобождаване, съдържащи по 75 mg диклофенак (от тях 25 mg като ентероустойчиви пелети и 50 mg – с удължено освобождаване) и 20 mg омепразол (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ▲ Диклофенак е НСПВЛ със значителна противовъзпалителна (особено антиексудативна) активност и известна СЧ токсичност, която значително отслабва в присъствие на протонни инхибитори, потискащи стомашната секреция.

Показания: РА, остеоартрит и анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти с риск от развитие на медикаментозна пептична язва.

Приложение: Обичайната ДД за възрастни е 1 капсула сутрин в 1 прием, след хранене. Капсулите се поглъщат цели с много течност. За намаляване на НЛР се използва възможно най-ниската ефективна ДД за възможно най-кратко време.

Противопоказания: Повишена чувствителност към активните съставки или някое от помощните вещества на продукта; тежка, сърдечна, чернодробна или БН; анамнеза за повтарящи се пептични язви или СЧ кръвоизливи; комедикация с нелфинавир; ИБС, ХОАБ, МСБ; деца; последния гестационен триместър.

DICLOFENAC SODIUM & ORPHENADRINE NITRATE (АТС код: M01AB55)

● **Neodolpasse**[®] (Fresenius Kabi Austria GmbH) – инфузионен разтвор 250 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ▲ Съдържа 75 mg диклофенак (НСПВП, блокер на циклооксигеназата) и 30 mg орфенадрин (централен миорелаксант на скелетната мускулатура). Neodolpasse притежава значителен *антиексудативен, аналгетичен и централен миорелаксиращ ефект*.

Показания: Радикулерна и вертеброгенна болка, болка при ревматични заболявания, остатъчна болка след неврохирургични операции.

Приложение: При възрастни и деца над 14 г. ДД е 75 mg/30 mg/250 ml Neodolpasse под форма на i.v. 90 до 120 min инфузия. В много редки случаи са възможни две вливания на препарат в посочената ЕД през интервал от поне 8 h. При УБФ ДД се коригира в зависимост от КК. Пациенти с УЧФ или ПНВ трябва да получат най-ниската ефективна доза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към диклофенак или орфенадрин, анамнеза за бронхиална астма, уртикария или остър ринит след употреба на ацетилсалицилова киселина, хеморагична диатеза, порфирия, тежки кръвоизливи, пептична язва, myasthenia gravis, тясноъгълна глаукома, булбарна парализа, застойна СН, ИБС, МСБ, мегаколон, паралитичен илеус, тежко увреждане на черния дроб или бъбреците, retentio urinae (обструкция на шийката на пикочния мехур, аденом на простатата или ДХП), деца по 14 г.

DICLOFENAC & THIAMINE etc. (АТС код: M01AB55)

● **Dicloneurovit**[®] („Адифарм“ ЕАД) – капсули (оп. 30 бр.). ● **Gerovit**[®] (G.L Pharma GmbH; "Елит Медикъл" АД) – капсули (оп. по 30 и 50 бр.). В 1 капсула продуктите съдържат: диклофенак 50 mg, тиамин 50 mg, пиридоксин 50 mg и цианкобаламин 250 mcg.

Показания: Възпалителна болка от ревматоиден, дентален или гинекологичен произход; зъбна болка; хроничен артрит, ревматизъм, РА, анкилозиращ спондилит, остеоартрит, спондилартроза, подагрозен артрит; лумбаго, ишиалгия, цервикален синдром.

Показания: На възрастни се назначава в доза от 1 до 3 капсули на ден след хранене. ПД обикновено е 2 x 1 капсула на ден след хранене.

Нежелани реакции: Гадне, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, пептична язва, СЧ перфорация, оток, АХ, СН. *Прилагането на диклофенак във високи ДД (150 mg) е свързано с известно повишаване на риска от артериални тромботични събития* (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продуктите, пациенти с "аспиринова" астма, активна пептична язва, хематологични заболявания, застойна СН, ИБС, мозъчносъдов кръвоизлив, тежко УЧФ или УБФ, трети гестационен триместър, пациенти под 18 г.

INDOMETACIN – INN (АТС кодове: M01AB01 и M02AA23)

● **Indometacin Actavis**[®] („Активис“ ЕАД) – дермален унгвент 10% 40 g (оп. 1 бр.). ● **Indometacin Sopharma**[®] (Софарма АД) – свещички по 50 и 100 mg (оп. по 6 бр.); стомашно-устойчиви таблетки 25 mg (оп. 30 и 50 бр.); дермален унгвент 10% 40 g (оп. 1 бр.). ▼ Индометацинът има $t_{1/2}$ 4–12 h и СПП 92–99%. ▲ В сравнение със салицилатите индометацин проявява по-силен противовъзпалителен ефект. Притежава още аналгетичен и антипиретичен ефект. Тези ефекти се дължат на *неселективно инхибиране на СОХ, инхибиране на фосфолипаза А и С, намаляване на неутрофилната миграция и потискане на Т- и В-клетъчната пролиферация*.

Показания: Ревматоиден полиартрит, остеоартрит, болест на Бехтерев, коксартроза, бурсит, тендовагинит, остри пристъпи на подагра, тризмус, перикардит (вкл. след кардиохирургични операции), i.v. на новородени с отворен ductus arteriosus; локално – при дископатии, радикулити, плексити, тендинити, тендовагинити, болезнена скованост в раменната става, дегенеративни ставни заболявания (остеоартрит, засягащ коленните и малките стави), постоперативни едеми, спортни и битови травми (изкълчвания, контузии, разтягания), тромбоза, лимфаденити, артропатичен псориазис.

Рискова категория за бременност: В; D – ако се приема по-дълго от 48 h или след 34-та гестационна седмица.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ① На *възрастни* индометацин се предписва по 25–50 mg *орално* 2–3 пъти на ден по време на хранене или непосредствено след него или по 1 свещичка 2 пъти на ден. МДД за възрастни е 200 mg p.o. ② На *деца* индометацин се прилага орално след хранене или ректално в ДД от 1 до 2 mg/kg, разделена на 2 до 4 ЕД. ③ *Новородени*. Простагландините, чиято продукция индометацин инхибира, поддържат отворен ductus arteriosus. Ако се проведе лечение с индометацин, което може да започне още в първите 48 h след раждането, ductus arteriosus може да се затвори и да се избегне кардиохирургическа операция. В този случай индометацинът (Indocin* – 1 mg в ампули) се въвежда *венозно* под форма на *натриевотрихидратна сол*. Началната доза е 0,2 mg/kg. ④ *Унгвентът* се намазва 2–3 пъти на ден върху участък от кожата при дископатии, радикулити, контузии, тромбоза и др. Продължителността на лечението е от 14 до 21 дни.

Нежелани реакции (в 1–10% от наблюдаваните случаи): Повдигане, повръщане, болки в епигастриума, разязвяване на стомашната лигавица, диария; главоболие, световъртеж; депресия, халюцинации; зрителни смущения; по-рядко – левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, хемолитична анемия; хепатит; жълтеница; хематурия; застойна СН, тахикардия, хипертензия, аритмии. **Противопоказания:** Кръвни заболявания; язвена болест; паркинсонизъм, епилепсия, шизофрения и други психически заболявания; бременност, кърмене; "аспиринова астма", нарушения в кръвотворенето.

M01AC Оксиками

LORNOXICAM – INN (АТС код M01AC05)

● **Xefo**[®] (Takeda Austria GmbH) – прах 8 mg за инжекционен разтвор в стъклен флакон и разтворител 2 ml в ампула (оп. по 1 бр.); таблетки 8 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Xefo Rapid**[®] (Takeda Austria GmbH) – филмирани таблетки 8 mg (оп. по 6, 10, 20, 30 и 50 бр.).

Показания: Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка.

Приложение: От 8 до 16 mg i.v. (поне за 15 s), i.m. (поне за 5 s) или орално. При остра болка лорноксикам може да се приеме през първия ден орално в доза 16 mg, последвана от 8 mg през 12 h. Таблетките Xefo Rapid трябва да се премат с достатъчно количество течност.

Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта или други НСПВЛ, тромбоцитопения, тежка СН, кръвене от СЧТ (които се засилват при комбинация с други НСПВЛ), мозъчно-съдов кръвоизлив, перфорация от страна на СЧТ, активна пептична язва, тежко УБФ и/или УЧФ, трети триместър на бременността; лица под 18 г.

MELOXICAM – INN (АТС код: M01AC06)

● **Loximed**[®] (Медика АД) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Melbek**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки 7,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.); инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. 3 бр.). ● **Melbek Fort**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – таблетки 15 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Melox**[®] (Medochemie Ltd) – таблетки по 7,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.) и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Meloxicam-ratiopharm**[®] (Ratiopharm GmbH) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 20 бр.). ● **Movalis**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. по 5 и 10 бр.); таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. 10 и 20 бр.); свещички 15 mg (оп. 6 бр.). ● **Movix**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор 15 mg/1,5 ml в ампули (оп. 10 и 100 бр.). ● **Movix**[®] (Унифарм АД) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Noflamen**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Recoxa**[®] (Zentiva k.s.) – таблетки 15 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Trosicam**[®] (Alprex Pharma Ltd) – диспегираци се в устата таблетки по 7,5 и 15 mg (оп. по 10, 20, 30 и 200 бр.). ▲ Мелоксикам притежава противовъзпалителен и аналгетичен ефект. Те са свързани с *инхибиране предимно на COX-2*. Препаратът се описва като селективен COX-2 инхибитор, подобно на коксибите.

Показания: РА, остеоартрит, артрози, дегенеративни ставни заболявания, перикардни кръвоизливи след кардиохирургични операции.

Приложение: Мелоксикам има $t_{1/2}$ 20 h поради което неговата ДД (7,5–15 mg) се назначава в *един прием орално* (по време на хранене с около 200 ml течност) или *ректално*. МДД за *възрастни* е 15 mg. Movalis се инжектира i.m. в ДД 15 mg. Повишено внимание се изисква при използване на мелоксикам при пациенти с язвена болест в неактивен стадий (нужна е протекция с H₂-блокери или омепразол) и при пациенти, подложени на антикоагулантна терапия. Лечението с препарата трябва да се спре в случай на изостряне на язвената болест или поява на СЧ кръвоизлив. Нефротоксичността на мелоксикам нараства при дехидратация, застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза.

Взаимодействия: Улцерогенната активност на мелоксикам се повишава при комбинирането му с други НСПВЛ. Препаратът измества от плазмените протеини антитромботичните лекарства (антикоагуланти, тромболитни антиагреганти, фибринолитични) и в случай, че се налага едновременното му приложение с тях, е необходимо непосредствено лекарско наблюдение с често проследяване на РТ. Мелоксикам засилва хематотоксичността на метотрексат и хлорамфеникол. Той намалява ефекта на хормоналните контрацептиви и на АХЛ. Засилва нефротоксичността на циклоспорина поради потискане на простагландиновия биосинтез. Може да повлияе хипогликемичната активност на антидиабетичните лекарства. Холестираминът* свързва мелоксикама в СЧТ и го извежда от организма *per vias naturalis*.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, гастралгия, диария или констипация, метеоризъм, езофагит, окултни или явни СЧ кръвотечения, язвена болест; главоболие, световъртеж, замаяност, объркване, шум в ушите, сънливост; обратимо повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, билирубина, креатинина и уреята; левкопения, тромбоцитопения; стоматит; хипертензия, сърцебиене, зачервяване, отоци; сърбеж, обриви, уртикария; фармакогенна бронхиална астма. **Противопоказания:** Полиноза на носната лигавица, бронхиална астма, уртикария, ангионевротичен оток, язвена болест на стомаха или дуоденума в остър стадий, тежка чернодробна и БН, бременност, кърмене, деца <15 г., комедикация с НСПВЛ, повишена чувствителност към мелоксикам. *Сулозиториите* Movalis са противопоказани още при възпалителни ректални лезии, хемороиди, ректално или анално кръвотечение.

PIROXICAM – INN (АТС кодове: M01AC01 и M02AA07)

● **Flamexin**[®] (Promedica S.r.l.) – прах 20 mg за перорален разтвор в сашета (оп. по 10 и 20 бр.); таблетки 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). Представлява *пироксикам-бета-циклодерин*. След перорално приложение на Flamexin се резорбира само неговата активна съставка – пироксикам, а не целия комплекс. ● **Hotemin**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 10 и 20 mg (оп. 20 бр.); крем 1% 50 g (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 20 mg/1ml в ампули (оп. 5 бр.). ● **Piroxicam Alkaloid**[®] (Алкалиод ЕООД) – капсули 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Piroxicam Sopharma**[®] (Софарма АД) – капсули по 10 и 20 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Пироксикамът има $t_{1/2}$ 45–50 h и СПП 99%. ▲ Пироксикам има антиексудативно и аналгетично действие. Според различни *in vitro* експериментални изследвания той блокира от 250 до 600 пъти по-силно COX-1 в сравнение COX-2.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозираш спондилартрит, подагра.

Рискова категория за бременност: В; D през третия триместър.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: ДД за възрастни е 20 mg. Тя се приема еднократно или се разделя на два орални приема след хранене. Курсът на лечение е 7–14 дни. Гелът се използва локално (вж. Indometacin). Мускулно пироксикам се инжектира в ДД 20 mg в продължение на 1 до 3 дни.

Нежелани реакции: Оток на глезените, хипохемоглобинемия, повдигане, епигастрагии, разязвяване на стомашната лигавица, влошаване на бронхиална астма, хипертензия, аримии. **Противопоказания:** Язвена болест, бронхиална астма, нарушения в кръвотворенето, ЧН, БН, бременност, кърмене, деца.

TENOXICAM – INN (АТС код: M01AC02)

● **Tilconox**[®] („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 20 mg (оп. 10 бр.). ● **Tilcotil**[®] (Meda Pharma GmbH & Co. KG) – филм-таблетки 20 mg (оп. 10 бр.).

Показания: Теноксикам е НСПВЛ с $t_{1/2\beta}$ 70 h, показано при РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, подагра.

Приложение: Предимство на теноксикама е, че ДД (20 mg) се назначава еднократно орално (след хранене). При необходимост ДД може да бъде увеличена постепено в продължение на 2–5 дни до 40 mg.

Взаимодействия: Теноксикам засилва ефекта на антитромбозните средства (антикоагуланти, фибринолитици, тромбоцитни антиагреганти) поради изместването им от плазмените албумини. Той отслабва ефекта на диуретиците и АХЛ.

Нежелани реакции: Увреждане на стомашната лигавица, повръщане, главоболие, световъртеж, в много редки случаи – синдром на Stevens–Johnson и токсична епидермална некролиза. **Противопоказания:** Язвена болест, бронхиална астма, епилепсия, УБФ и/или УЧФ, бременност, лактация, деца, свръхчувствителност към НСПВЛ.

M01AE Производни на пропионовата киселина

DEKETOPIROFEN TROMETAMOL – INN (АТС код: M01AE17)

● **Dexketoprofen Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки 25 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Dexketoprofen Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор 50 mg/2 ml (оп. по 5 и 100 бр.). ● **Dexofen**[®] (Menarini International O.L.S.A.) – филм-таблетки 25 mg; перорални гранули 25 mg в сашета (оп. по 2, 4, 10, 20 и 30 бр.). (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Dexofen inject**[®] (Berlin-Chemie AG Menarini Group) – инжекционен разтвор 50 mg/2 ml (оп. по 5, 10 и 50 бр.). НСПВЛ – S-енантиомер на кетопрофена. Блокира неселективно СОХ. Има добре проявен аналгетичен и противовъзпалителен ефект.

Показания: Леки до умерени болки, вкл. и дисменорея. Парантерално дексетопрофен е показан при остра, умерена до силна болка (постоперативна, бъбречни колики, спиналгия), когато оралната апликация е неподходяща.

Приложение: По 12,5 mg след хранене през 4 до 6 h, респ. 25 mg/8 h. МДД за възрастни е 75 mg, а за ПНВ – 50 mg. *Dexofen inject* се предписва за не повече от 48 h. Той се прилага мускулно или i.v. bolus. Препоръчителната ЕД е 50 mg през интервали от 8 или 12 h.

Нежелани реакции: СЧ улцерации и кървене, повишаване на артериалното налягане, отоци. **Противопоказания:** Тежки УЧФ, активна форма на язвена болест, улцерозен колит, бременност, лактация, деца.

FLURBIPROFEN – INN (АТС кодове: M01AE09 и R02AX01)

● **Muprofen**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – филмирани таблетки 100 mg (оп. 2, 15 и 30 бр.). ▲ Флурбипрофен е неселективен СОХ инхибитор от групата на пропионатите с аналгетичен, антипиретичен и противовъзпалителен ефект.

Показания: Ревматоидна болка, остеоартрит, анкилозиращ спондилит, мускулно скелтни нарушения, (травми, периартрит, бурсит, тендинит, теносиновиит, синдром на замразеното рамо, лумбалгия, навяхвания, изкълчвания; зъбобол, постоперативна болка, мигрена, дисменорея).

Приложение: При възрастни препоръчителната доза е 100 mg от 1 до 2 пъти на ден след хранене. МДД е 300 mg.

Нежелани реакции: Пептична язва, СЧ кървене, мелена, гадене, повръщане, метеоризъм, диария, запек, улцерозен стоматит, гастрит, алергични прояви, влошаване на бронхиална астма, бронхоспазъм, диспнея, хипертония, сърдечна недостатъчност, объркваност, депресия, халюцинации, нарушение на зрението, световъртеж, шум в ушите, жълтеница, токсична нефропатия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към флурбипрофен, СЧ кървене, рекурентна пептична язва, тежка чернодробна, бъбречна или СН.

IBUPROFEN – INN (АТС кодове: M01AE01 и M02AA13)

● **Alvofen express**[®] (Alvogel IPCo S.à.r.l.) – меки капсули по 200 и 400 mg (оп. по 10 и 12 бр.). ● **Befron**[®] (Нобел Фарма ЕООД) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в стъклена бутилка от 100 ml (оп. 1 бр. с пластмасова мерителна лъжичка за 2.5 и 5 ml). ● **BlockMAX for kids**[®] (Alkaloid-INT d.o.o.) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в бутилка с обем 125 ml (оп. 1 бр.). ● **BlockMAX**[®] (Alkaloid-INT d.o.o.) – филмирани таблетки 200 mg (оп. 10 и 20 бр.). ● **BlockMAX forte**[®] (Alkaloid-INT d.o.o.) – филмирани таблетки 400 mg (оп. 10 и 20 бр.). ● **Brufen**[®] (BGP Products AB) – ефервесцентни гранули 400 mg в сашета (оп. по 20, 30 и 40 бр.); перорална суспензия 2% в пластмасови бутилки с вместимост 100 и 200 ml с дозираща спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Brufen Forte**[®] (BGP Products AB) – перорална суспензия 4% в пластмасови бутилки с вместимост 30, 100, 150 и 200 ml с дозираща спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Brufen Retard**[®] (BGP Products AB) – филм-таблетки с удължено освобождаване 800 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Caffetin Menstrual**[®] (Алкалоид ЕООД) – филм-таблетки 200 mg (оп. 10 бр.). ● **Capsifen**[®] (US Pharmacia Sp. z.o.o.) – меки капсули 400 mg (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ● **Capsifen**[®] ("Феникс медика – Ася Попова" ЕООД) – перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml в полиетиленови бутилки от 30, 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml); перорална суспензия с концентрация 200 mg/5 ml в полиетиленови бутилки от 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Doloren**[®] (Екофарм

Груп АД) – филм-таблетки по 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) и 400 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Dolorex**[®] (Екофарм Груп АД) – филм-таблетки по 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.) и 400 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Extralgin**[®] (Zentiva k.s, Флоелла ООД) – филм-таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Flexistad**[®] (STADA Arzneimittel AG) – филм-таблетки по 400, 600 и 800 mg (оп. по 20, 50 и 100 бр.). ● **Ibalgin fast**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 6, 12, 18 и 24 бр.). ● **Ibalgin Rapid Junior**[®] (Zentiva k.s.) – капсули по 200 mg (оп. по 12 и 24 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 12 и 24 бр.). ● **Ibudolor**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30 и 60 бр.). ● **Ibudolor Duo**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – гел по 40 и 60 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). В 1 г се съдържат: ибупрофен 50 mg и левоментол 30 mg. ● **Ibudolor Kids**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – перорална суспензия с концентрация 100 mg/5 ml във флакони по 60, 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Ibufen**[®] („Чайкафарма“ АД) – ефервесцентни таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Ibulek**[®] („Адифарм“ ЕАД) – прах за перорален разтвор по 400 и 600 mg в сашета (оп. по 6, 8, 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **IbuMenthol**[®] (Антибиотик – Разград АД) – гел по 30, 40 и 45 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). В 1 г се съдържат: ибупрофен 50 mg и левоментол 30 mg. ● **Ibupian**[®] (Sandoz d.d.) – меки капсули по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12, 20, 24, 30 и 50 бр.). ● **Ibuprofen Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – филмирани таблетки по 200, 400 и 600 mg (оп. по 10, 12, 14, 29, 21, 24, 28, 30 и 42 бр.). ● **Ibuprofen Pharma**[®] (Фарма АД) – филмирани таблетки по 400 и 600 mg (оп. по 20 бр.). ● **Ibuprofen Polfa**[®] (Pharmaceutical Works Polfa) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 20 и 100 бр.). ● **Ibuprofen Rokspring**[®] (Rockspring Healthcare Ltd) – ефервесцентни гранули по 200 mg (оп. по 12, 20 и 30 бр.) и 600 mg в сашета (оп. по 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **Ibuprom**[®] (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 2, 6, 10 и 50 бр.). ● **Ibuprom Max**[®] (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ● **Ibuprom Sprint Caps**[®] (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – меки капсули 200 mg (оп. по 6, 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Ibuprom Sprint Max**[®] (US Pharmacia Sp. Z.o.o.) – меки капсули 400 mg (оп. по 6, 10 и 20 бр.). ● **Iburapid**[®] (“Химакс Фарма“ ЕООД) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Ibutop**[®] (Dolorgiet GmbH & Co.KG; Либра ЕАД) – крем 5% по 50 и 100 г и гел 5% 50 г в алуминиеви туби (оп. по 1 бр.). ● **MIG-400**[®] (Berlin-Chemie AG) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 10, 20, 30 и 50 бр.). ● **MIG for Children**[®] (Berlin-Chemie AG) – перорална суспензия 20 mg/ml в пластмасови флакон по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **MIG Junior**[®] (Berlin-Chemie AG) – перорална суспензия 4% в бутилки по 30, 100, 150 и 200 ml (оп. по 1 бр.). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Milorofen**[®] (Фармацевтични заводи Милве АД) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Nurofen**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки по 200 и 400 mg (оп. по 10, 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Active**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – ородисперсибилни таблетки 200 mg (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Express**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули 200 mg (оп. по 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 и 30 бр.). ● **Nurofen Femina Forte**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули 512 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Nurofen for Children suppositories** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – свещички по 60 и 125 mg (оп. по 10 бр.). ● **Nurofen for children Forte Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр., с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for children Forte Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр. с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for children Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 100 mg/5 ml във флакони по 100 ml (оп. 1 бр. с дозираща спринцовка). ● **Nurofen for Kids and Junior Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Nurofen for Kids and Junior Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 40 mg/5 ml във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр. с дозираща спринцовка от 5 ml). ● **Nurofen Forte**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки 400 mg (оп. по 10, 12, 20 и 24 бр.). ● **Nurofen Forte X2**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки 512 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Nurofen Junior Orange** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – меки капсули за дъвчене 100 mg (оп. по 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 28 и 30 бр.); перорална суспензия 200 mg/5 ml с портокалов вкус във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр. с тройно разграфена мерителна лъжичка с маркировка от 1.25, 2.5 и 5 ml). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Nurofen Junior Strawberry** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – перорална суспензия 200 mg/5 ml с ягодов вкус във флакони по 30, 50, 100 и 150 ml (оп. по 1 бр. с тройно разграфена мерителна лъжичка с маркировка от 1.25, 2.5 и 5 ml). В 1 ml се съдържат 40 mg ибупрофен. ● **Nurofen Migraine Pain** (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филмирани таблетки 342 mg (оп. по 2, 4, 6, 12 и 16 бр.). ● **Nurofen X2**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филмирани таблетки 256 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Panactiv** (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.) – перорална суспензия 100 mg/5 ml в бутилки по 100 и 200 ml (оп. по 1 бр.). ● **Syafen**[®] (Софарма АД) – перорална суспензия 100 mg/ml в стъклена или пластмасова бутилка с обем 120 ml (оп. 1 бр.); гел 5% 40 г в туба (оп. 1 бр.). ▼ Ибупрофен има $t_{1/2}$ 2 h и СПП 99%. ▲ Ибупрофен притежава противовъзпалителен, хондропротективен, аналгетичен и антипиретичен ефект, свързани с потискане биосинтеза на простагландини и тромбоксани. *Предимство* на ибупрофена е, че инхибира 11 пъти по-слабо COX-1 в сравнение със салицилатите и 4 пъти по-слабо в сравнение с индометацина. Затова той много по-рядко от тях предизвиква улцерогенни ефекти.

Показания: РА, остеоартрит, болест на Бехтерев, остеоартроза, периартикуларни заболявания, в травматологията, отворен ductus arteriosus, симптоматично при фебрилитет и др. Ако се налага провеждане на системна противовъзпалителна терапия (напр. при бременни с РА), се препоръчва НСПВЛ *ибупрофен, който обаче през третия триместър следва да се избягва.*

Рискова категория за бременност: В; D (през третия триместър).

Рискова категория за кърмене: L1.

Приложение: (1) На възрастни ибупрофен се предписва *орално* по 200 mg/8 h след хранене. Терапевтичният му ефект се проявява след 5–10 дни. ЕД е 10 mg/kg p.o., а ДД – 40 mg/kg p.o. МДД ибупрофен за възрастни е 1200 mg. **(2)** Оралната ЕД ибупрофен за деца над 3 мес. е 10 mg/kg т.м. Тя може да се приложи 1 до 3 пъти на ден през 6 до 8 h. **(3)** За затваряне на *ductus arteriosus* ибупрофен се прилага на деца след 6-месечна възраст в ДД до 40 mg/kg, при недоносени

деца – в доза 10 mg/kg/12 h, не по-дълго от 7 дни. (4) *Кремът и гелът* се използват локално при спортни и битови травми, артрози, възпалителни заболявания на сухожилията, ставните връзки и капсули. Прилагат се от 2 до 4 пъти на ден, като ивица маз с дължина 4 до 10 cm се нанася и втрива в кожата на болното място. Перкутанната резорбция на ибупрофен може да се повиши чрез *йонофореза*, като гелът се нанася на катода. Силата на тока трябва да бъде 0,1 до 0,5 mA/cm² спрямо площта на електродите, а продължителността на третиране – 15 min. Кремът и гелът не трябва да се прилагат под оклузивна превръзка.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгия, кожни обриви, повишено артериално налягане, застойна СН.
Противопоказания: Язвена болест, ХОББ.

IBUPROFEN & PARACETAMOL (АТС код: M01AE51)

● **Nurulin Duo**[®] (Рамкофарм ООД) – таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и парацетамол 500 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Valcomb**[®] (Pharma Swiss Ceska Republika s.r.o.) – филмирани таблетки, съдържащи ибупрофен 150 mg и парацетамол 500 mg (оп. по 8, 10, 16, 20, 24, 30 и 32 бр.). Показан за симптоматично облекчаване на главоболие, мигрена, спиналгия, дисменорея, миалгия, зъбобол, фарингит, грипозодобни симптоми. Обикновено на възрастни пациенти се прилага в доза 1 до 2 таблетки през интервал от 6 h. МДД за възрастни е 6 таблетки. Ако симптомите продължат или ако Valcomb се използва повече от 3 дни, болният трябва да се консултира с лекар.

IBUPROFEN & PSEUDOEPHEDRINE (АТС код: M01AE51)

● **Extralgin cold**[®] („Флоелла“ ООД) – филмирани таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 10, 12, 24 и 30 бр.). ● **Extralgin hot drink**[®] (Zentiva k.s.) – прах за перорален разтвор, съдържащи ибупрофен 650 mg и псевдоефедрин 10 mg в сашета (оп. по 5, 6, 10 и 12 бр.). ● **Ibuprom Sinus**[®] (US Pharmacia Sp. z.o.o.) – обвити таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Mucogrip**[®] (Boehringer Ingelheim International GmbH) – обвити таблетки, съдържащи ибупрофен 200 mg и псевдоефедрин 30 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Nurofen stopcold**[®] (Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd) – филм-таблетки, съдържащи 200 mg ибупрофен и 30 mg псевдоефедрин (оп. по 12 и 24 бр.).

Показания: КГДП, синусит, фарингит, грип, главоболие, фебрилитет, болки в гърлото.

Приложение: При възрастни и деца над 12 г. първоначалната доза е две капсули, а след това, ако е нужно – по 1 или 2 капсули на 4 h. МДД е 6 капсули.

Противопоказания: Тежки УБФ или УЧФ; неконтролирана АХ; ДХП; язвена болест; тясноъгълна глаукома; хипертиреозидизъм; хеморагичен инсулт; бременност, кърмене.

KETOPROFEN – INN (АТС кодове: M01AE03 и M02AA10)

● **Bi-Profenid**[®] (Санofi–Авентис България ЕООД) – таблетки с изменено освобождаване 150 mg (оп. 20 бр.). ● **Fastum Gel**[®] (A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.) – гел 2,5% в алуминиеви туби по 20, 30, 50 и 100 g (оп. 1 бр.). ● **Ketonal**[®] (Lek Pharmaceuticas d.d.) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. по 10 и 50 бр.); капсули 50 mg в стъклени флакони (оп. 25 бр.). ● **Ketoprofen-Tchaikapharma**[®] („Чайкафарма“ АД) – инжекционен разтвор 100 mg/2 ml в ампули (оп. 100 бр.). ● **Ketoprofen-Vetprom**[®] (Ветпром АД) – гел 2,5% 50 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Ketospray**[®] (Cyathus Exquiere Pharmaforschungs GmbH) – дермален спрей 10% по 15 и 30 ml (оп. по 1 бр.). При всяко впръскване се освобождават 20 mg/0,2 ml кетопрофен. ● **Ketum**[®] (Софарма АД) – гел 2,5% 40 g в алуминиева туба (оп. 1 бр.). ● **Profenid**[®] (Санofi–Авентис България ЕООД) – свещички 100 mg (оп. 12 бр.); прах 100 mg за приготвяне i.m. инжекционен разтвор (оп. по 6 и 50 бр.); прах 100 mg за приготвяне i.v. инфузионен разтвор (оп. по 6 и 50 бр.); гел 2,5% в алуминиеви туби 60 g (оп. 1 бр.). ● **Profenid L.P.**[®] (Rhône-Poulenc Rorer) – таблетки с бавно освобождаване 200 mg (оп. 14 бр.). ● **Topogel**[®] („Актавис“ ЕАД) – дермален гел 2,5% 40 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.).

Показания: РА, анкилозиращ спондилартрит, гонартроза, коксартроза, тендовагинит, бурсит, болки по хода на гръбначния стълб, невралгия, миалгия, подагра.; локално – при контузии, навяхвания, разтягане на сухожилия, изкълчване.

Рискова категория за бременност: В.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: ☉ За краткотрайно симптоматично лечение на *постоперативна болка* той се *инфузира венозно* в продължение на 20 min в доза 100 mg 1 до 3 пъти на ден. МЕД е 300 mg i.v. Непосредствено преди инфузията 100 mg субстанция се разтваря в 100 или 150 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор. ☉ За краткотрайно (2 до 3 дни) симптоматично лечение на изострени ревматоидни заболявания, лумбални и радикулитни болки, ХТБ при възрастни и деца над 15 г. кетопрофен се инжектира *мускулно* в доза 100 mg 1–2 пъти на ден. Под форма на венозна инфузия кетопрофен се прилага в доза 100 до 300 mg. Инфузията продължава 20 min. Непосредствено преди нея 100 mg кетопрофен за венозна апликация се разреждат със 100–150 ml физиологичен разтвор. После се продължава с орално или ректално приложение. При възрастни и деца над 15 г. капсулите от 50 mg се приемат в доза 50 mg/8 h след хранене. Таблетките със забавено освобождаване се прилагат в ДД от 150 до 200 mg. Свещичките се назначават по 100 mg 1–2 пъти на ден. ☉ *Под форма на 2,5 гел* кетопрофен се втрива в засегнатия кожен участък 2 пъти на ден, обикновено сутрин и вечер при контузии, навяхвания, разтягане на сухожилия, периартикулит, изкълчване.

Нежелани реакции: Гастралгии, повдигане, повръщане, диария, застойна СН, хипертензия, тахикардия, аритмии, потенциране действието на антиромботични средства (тромбоцитни антиагреганти, антикоагуланти), *фотосенсибилизация*. **Противопоказания:** Язвена болест, ХОББ.

NAPROXEN – INN (АТС код: M01AE02)

● **Emoxen® gel** (Emo-Farm Sp. Z.o.o.) – гел 10% в туби по 30, 55 и 55 g (оп. по 1 бр.). ● **Etrixenal®** (Proenzi s.r.o.) – таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Momendol®** (Aziende Chimiche Riunite Angelini Favesco) – филмирани таблетки 220 mg (оп. по 12 и 24 бр.). ● **Nalgesin®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки 275 mg (оп. 10 бр.). ● **Nalgesin Forte®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки 550 mg (оп. 10 бр.). ● **Naproxen Actavis®** („Актавис“ ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ▼ Има р.о. бионаличност 99%, $t_{1/2}$ 14 h и СПП 99,7%. ▲ Напроксен действа противовъзпалително, антиексудативно, аналгетично и антипиретично. За разлика от повечето НСПВЛ той блокира значително по-слабо СОХ-1 и има сравнително добра поносимост.

Показания: РА, остеоартрит, анкилозиращ спондилартрит, невралгии, миалгии, следтравмено възпаление на меките тъкани и ОДА, аднексит, първична дисменорея, главоболие, зъбни болки, симптоматично при фебрилитет.

Рискова категория за бременност: В, (D, ако се използва през III триместър).

Рискова категория за кърмене: L3, L4 (при хронична употреба).

Приложение: На възрастни се предписва *орално след хранене* в доза 220–550 mg 1–2 пъти на ден. Гелът се прилага локално върху суха кожа 4–5 пъти на ден при миалгии, артралгии, остеоартрит.

Нежелани реакции: Повръщане, епигастралгия, главоболие, световъртеж, кожни обриви, еозинофилна пневмония, гранулоцитопения, тромбоцитопения, апластична или хемолитична анемия, слухови нарушения, бъбречни и чернодробни увреждания, хипертензия, тахикардия, сърдечни аритмии. **Противопоказания:** Язвена болест, „аспиринова астма“, нарушения в кръвотворенето, $КК < 20$ ml/min.

NAPROXEN & ESOMEPRAZOL (АТС код: M01AE52)

● **Vimovo™** (AstraZeneca AB) – стомашно-устойчиви таблетки с изменено освобождаване, съдържащи по 500 mg напроксен и 20 mg езомепразол (оп. по 10, 20, 30, 60 и 100 бр.).

Показания: Остеоартроза, РА и анкилозиращ спондилартрит при пациенти с риск за развитие на индуцирана от НСПВЛ пептична язва.

Приложение: Дозата за възрастни е 1 таблетка два пъти на ден възможно най-кратко време (няколко дни).

НЛР и противопоказания: вж. Naproxen по-горе.

OXAPROZIN – INN (АТС код: M01AE12)

● **Dayun*** (ЦСЦ Фармацютикалс България ЕООД) – филм-таблетки 600 mg (оп. по 6, 10, 20, 30, 60 и 100 бр.).

▼ Продуктът има почти пълна стомашно-чревна резорбция, СПП над 99%, t_{max} 2 до 4 h и $t_{1/2}$ 40–50 min. ▲ Оксапрозин инхибира СОХ, потиска простагландиновия синтез и проявява противовъзпалителна активност.

Показания: РА, анкилозиращ спондилит, остеоартрит, остър субакромиален бурсит, остър супраспинален тендинит, остра подагра.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Оксапрозин се предписва орално. ДД се назначава в 1 прием след хранене. На възрастни пациенти, страдащи от РА, се препоръчва ДД 1200 mg. При остеоартрит се използват два пъти по-ниска ДД – 600 mg. МДД оксапрозин за възрастни е 1800 mg. Ацетилсалициловата киселина, оралните антикоагулани и диуретиците увеличават токсичността на оксапрозин.

Нежелани реакции: С честота над 10% – замаяност, обриви, коремни болки, гадене; с честотата от 1% до 10% – сърдечна аритмия, нервност, СЧ улцерации, повръщане, вагинални кръвотечения, шум в ушите; под 1% – болки зад гръдната кост, застойна СН, артериална хипертензия, тахикардия, конвулсии, смущения в паметта с лесно забравяне, безсъние, erythema multiforme, екسفолитивен дерматит, синдрома на Стивънс-Джонсон, ангиоедем, стоматит, цистит, агранулоцитоза, анемия, панцитопения, левкопения, тромбоцитопения, хепатит, периферна невропатия, тремор, отпадналост.

Противопоказания: Повишена чувствителност към препарата, непоносимост към НСПВЛ, третия триместър на бременността, язвена болест, УБФ, УЧФ, кръвене, СН, ПНВ, дебилни пациенти.

M01AH Коксиби

☞ Коксибите (**Celecoxib**, **Etoricoxib**, **Parecoxib**) притежават силен *противовъзпалителен и аналгетичен ефект*, но при използването им трябва да се отчита техният значителен кардиотоксичен потенциал, свързан с потискане на СОХ-2. При *Rofecoxib** през 2004 г. се установи по-висок риск в сравнение с плацебо за развитие на СС инциденти (ОМИ, инсулт) и беше снет от употреба. По същите причини през 2005 г. FDA забрани употребата на препарата *Valdecoxib** в САЩ.

☞ Тежките нежелани кардиотоксични ефекти на коксибите, както и потискането на фертилитета се дължат на инхибиране на СОХ-2. Те се обясняват съответно с намален синтез на тромбоцитния антиагрегант PGI_2 и на свързания с утеринната функция, ембрионалната имплантация и раждането $PGF_{2\alpha}$.

☞ Преди започване на терапия с коксиби е необходима внимателна оценка на СС риск за всеки пациент. Нужно е стриктно спазване на одобрените **показания** (*възпаление и болка при остеоартрит и РА, болка след стоматологични интервенции*) и дозироващ режим; ограничаване продължителността на лечението до няколко дни, респ. до овладяване на острата симптоматика; оценка на необходимостта от продължаване или включване на съпътстваща антиагрегантна терапия.

CELECOXIB – INN (АТС код: M01AH01)

● **Aclexa**[®] (KRKA, d.d. Novo Mesto) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Algoxib**[®] (Zentiva, k.s.) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 100 бр.). ● **Celebrex**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – капсули по 100 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.) и 200 mg (оп. по 2, 5, 10, 20 и 30 бр.). ● **Celecoxib Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Definax**[®] (Stada Arzneimittel AG) – капсули 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 40 и 50 бр.). ● **Zelsiglat**[®] (Sigillata Ltd) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 10, 20, 25, 30, 40, 50 и 60 бр.). ▲ Целекоксиб блокира предимно COX-2. Проявява значителен противовъзпалителен (главно антиексудативен) и аналгетичен ефект.

Показания: Остеоартрит; РА; остра болка, дисменорея; за намаляване броя колоректални полипи при FAP.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: Препоръчаната ДД е 200 mg, приета наведнъж или разделена на два приема. При възрастни за овладяване на остра болка и при дисменорея препаратът се приема в доза 400 mg, като в случай на необходимост през първия ден по-късно може да се приемат още 200 mg. В следващите дни целекоксибът се предписва по 200 mg/12 h. За намаляване броя на колоректалните полипи при болни с FAP, препоръчаната орална доза е 400 mg/12 h след хранене. Използването на целекоксиб при пациенти с нарушения в чернодробните функции и бъбречни заболявания или с анамнестични данни за язвена болест изисква повишено внимание. При продължително лечение с celecoxib трябва регулярно да се мониторира хемоглобинът и хематокритът.

Взаимодействия: Комедикацията с инхибитора на CYP2C9 – флуконазол, води до удвояване на плазмената концентрация на целекоксиб. Последният повишава плазмените концентрации на литий с 17%.

Нежелани реакции: С честота над 2% – диспепсия, коремна болка, диария, гадене, задръжка на течности; по-рядко – може СЧ кървене, стенокардни оплаквания, хипертензия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към celecoxib; анамнестични данни за алергични реакции към сулфонамиди, НСПВЛ, чести уртикарии, бронхиална астма; последните месеци на бременността.

ETORICOXIB – INN (АТС код: M01AH05)

● **Arcoxia**[®] (MSD) – филм-таблетки по 60 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.), 90 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.) и 120 mg (оп. по 7 и 14 бр.). ● **Coxient**[®] (Alvogel Malta Operations Ltd) – филм-таблетки от 60, 90 и 120 mg (оп. по 7, 14, 28, 30 и 100 бр.). ● **Doloxib**[®] (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Etoricoxib Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf) – филм-таблетки (оп. по 7, 14, 20, 28, 49 и 90 бр.). ● **Etoricoxib Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28 и 30 бр.). ● **Etoricoxib Teva**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 7, 14 и 28 бр.). ● **Roticox**[®] (KRKA, d.d., Novo mesto) – филм-таблетки по 30, 60, 90 и 120 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ▼ Има р.о. бионаличност 100%, t_{max} 1–2 h, СПП 92% и Vd 120 l литра. Около 99% от приетата доза еторикоксиб се метаболизира при участие вероятно главно на CYP3A4. Идентифицирани са 5 метаболита при човека със значително по-слаба COX-2 инхибираща активност в сравнение с родителското съединение и липсваща COX-1 инхибираща активност. ▲ Еторикоксиб принадлежи към НСПВЛ от групата на коксибите, инхибиращи селективно COX-2. Той има значителен антиексудативен и аналгетичен ефект.

Показания: За симптоматично орално лечение на остеоартроза, РА и на болката при остър подагрозен артрит.

Приложение: Таблетките еторикоксиб се поглъщат наведнъж с чаша вода по време на хранене или непосредствено преди него (в последния случай ефектът се проявява по-бързо). Препоръчват се следните ДД за възрастни, приети в 1 прием: при *остеоартроза* – 60 mg; *РА* – 90 mg; *остър подагрозен пристъп* – 120 mg/24 h до 8 дни. При ПНВ не се налага адаптиране на ДД.

Взаимодействия: Еторикоксиб увеличава с 13% INR при комбинирано приложение с варфарин*. Той може да намали ефекта на диуретиките и на ACE инхибиторите особено при ПНВ с УБФ. Комедикацията с ацетилсалицилова киселина или с други НСПВЛ може значително да увеличи честотата на НЛР от страна на СЧТ. Предполага се, че подобно на другите НСПВЛ, комедикацията с такролимус и циклоспорин засилва тяхната нефротоксичност. НСПВЛ намаляват уринната екскреция на литий и увеличават плазмените му нива. Еторикоксиб може да намали бъбречния клирънс на метотрексата и да повиши плазмените му концентрации. Комедикацията с хормонални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, може да увеличи честотата на тромбоемболичните инциденти при жени с повишен риск. Еторикоксиб повишава C_{max} на дигоксина с 33%. Рифампицин е мощен CYP индуктор; едновременното му приложение с еторикоксиб води до понижаване на плазмените му нива с 65% и рецидивирание на симптоматиката, за която се прилага този COX-2 инхибитор. Мощният CYP инхибитор кетоконазол обаче не променя значимо кинетиката на еторикоксиб.

Нежелани реакции: СЧ нарушения (промени в апетита, коремна болка, флатуленция, хиперацидитет, рядко – гастроентерит, диария, епигастралгия, гадене, ксеростомия, езофагит, стомашна или дуоденална язва, colou irritabile синдром, язви на устната кухина, повръщане, перфорации и кървене от СЧТ главно при ПНВ); депресия, главоболие, замаяност, безсъние, парестезии, сънливост, замъглено зрение, шум в ушите; оток, застойна СН, неспецифични ЕКГ промени, АХ, гръдна болка, мозъчносъдови инциденти; екхимози, оток на лицето, сърбеж, обриви, уртикария; кашлица, диспнея, епистаксис инфекции на ГДП; обратима БН, уроинфекции; повишаване на плазмените концентрации на аминотрансферазите, уреята, креатинина, калия, пикочната киселина и креатинфосфокиназата; намаление на хемоглобина, левкоцитите и тромбоцитите. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към еторикоксиб или други НСПВЛ (вкл. COX-2 инхибитори), активна язвена болест или кървене от СЧТ, язвен колит и други възпалителни чревни заболявания; пациенти с прояви на бронхоспазм, остър ринит, полипи; тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин <25 g/l или Child–Plugh индекс ≥ 10); КК <30 ml/min, тежка степен на застойна СН (III или IV степен по NYHA), бременност, кърмене, деца под 16 г.

PARECOXIB – INN (АТС код: M01AH04)

● **Dynastat**[®] (Pharmacia Enterprises S.A.) (*не е в наличност*) – прахообразна субстанция 40 mg във флакони с 2 ml разтворител в ампули (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). ▲ Паресохиб е НСПВЛ от групата *коксибите* (селективни СОХ-2 инхибитори) с противовъзпалителен и аналгетичен ефект.

Показания: За краткотрайно лечение на възпаление и болка при остеоартрит, РА, постоперативна болка, стоматологични интервенции.

Приложение: Най-често се инжектира еднократно i.m./i.v. в ДД 40 mg. В някои случаи може да се инжектира в доза 40 mg/12 h. Паресохиб е съвместим *in vitro* с физиологичен разтвор, 5% глюкоза и Рингер-лактат. След разтваряне се получава инжекционен разтвор за i.m. или i.v. приложение с концентрация 20 mg/ml, който трябва да се използва *ex tempore*.

Нежелани реакции: коремна болка, диария, гадене, задръжка на течности; по-рядко – СЧ кървене, стенокардни оплаквания, хипертензия. **Противопоказания:** Алергични реакции към НСПВЛ или сулфонамиди, полипи, последните 3 гестационни месеца, кърмене, язвена болест, улцерозен колит, застойна СН, тежка форма на ИБС.

M01AX Други нестероидни противовъзпалителни и антиревматични лекарства

BESTIFLEX JOINT[®] (NP Pharma) – сашета (оп. 30 бр.). ХД. Всяко саше съдържа: *колагенов хидролизат* – 10 g и витамин С – 200 mg. Колагеновият хидролизат стимулира синтеза на основните компоненти на ставния хрущял – *колаген тип II и протеогликани*. Бестифлекс стави се препоръчва при хора, страдащи от савни заболявания, а също и професионални спортисти. Приема се по 1 саше на ден в продължение на 3–4 мес.

CHONDROITIN SULFATE – INN (АТС код: M01AX25)

● **Structum**[®] (Pierre Fabre Medicament) – капсули 500 mg (оп. по 12 и 60 бр.). ▼ Хондроитинсулфатната киселина има орална бионаличност 10–20% и t_{max} 240 min. Натрува се предимно в синовиалната течност. Елиминира се главно с фекалиите. ▲ Хондроитинсулфатната киселина е сред важните компоненти на основното вещество на костта и хрущяла. Тя в голяма степен допринася за поддържане на целостта на хрущялния матрикс чрез следните механизми: засилва анаболната активност на хондроцитите, инхибира действието на IL-1, инхибира тъканната еластаза, намалява активността на металопротеазите (колагеназа и др.), допринася за поддържане на синовиалната хомеостаза чрез стимулиране биосинтеза на хиалуронова киселина (имаща важно значение за поддържане на синовиалния вискозитет), проявява антиоксидантни свойства и потиска развитието на възпалителния процес.

Показания: Симптоматично лечение на функционални прояви и болка при остеоартроза.

Приложение: Предписва се на деца над 15 г. и възрастни в ДД 500 mg в 1 прием с 250–300 ml вода. Капсулите се поглъщат цели.

Нежелани реакции: Еритем, уртикария, дерматит, макулопапулозен обрив без или със оток; рядко – гадене, повръщане. **Противопоказания:** Анамнеза за повишена чувствителност към препарата или някоя от съставките му; деца под 15 г.

FLEX COMPLEX[®] (Зонафарм ООД) – капсули 450 mg (оп. 60 бр.). ХД за профилактика на дегенеративни процеси в савите, сухожилията и костите. В 1 капсула се съдържат: котешки нокът – 18.5 mg, хиалуронова киселина – 2.5 mg, корен от сладник – 12.5 mg, хондроитин сулфат – 125 mg, глюкозамин – 190 mg, метилсулфонилметан – 50 mg, масло от соя – 37.5 mg, масло от авокадо – 37.5 mg, манганов глюконат – 0.75 mg и натриев борат – 0.5 mg. На възрастни се препоръчва в ДД от 2 до 4 капсули след хранене в продължение на 2 мес.

FLEXODON A[®] (ЦСЦ Фармасютикъл ЕООД) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. Всяка таблетка съдържа 400 mg глюкозамин сулфат и 200 mg хондроитин сулфат. Продуктът е показан при ПНВ, страдащи от износване на ставния хрущял, а също при пациенти със значителна наднормена т.м. и свръхнатоварване. Flexodon A се прилага по 1 таблетка след хранене 2–3 пъти на ден.

FLEXODON C[®] ("ЦСЦ Фармасютикъл" ЕООД) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. Всяка таблетка съдържа 500 mg глюкозамин сулфат, 100 mg хондроитин сулфат и 20 mg аскорбинова киселина. Продуктът е показан при ПНВ, страдащи от износване на ставния хрущял, а също при пациенти със значителна наднормена т.м. и свръхнатоварване. Приема се 3 x 1 таблетка на ден *по време на хранене или след него* в продължение на 3 мес. Флексодон С не е заместител на пълноценното хранене.

GLUCOSAMINE – INN (АТС код: M01AX05)

● **Artaxin**[®] (Bioberga S.A.) – капсули 625 mg (оп. по 10, 60 и 180 бр.). ● **Bonartos**[®] (Blue Bio Pharmaceuticals Ltd) – филмирани таблетки 1178 mg (оп. по 4, 10, 20, 30, 45, 60 и 90 бр.). ● **Chondrostat**[®] (Stada Arzneimittel AG) – прах за перорален разтвор 1500 mg сашета (оп. 30 бр.). ● **Dona**[®] (Rottapharm S.p.A.) – прах, съдържащи 1500 mg *глюкозамин сулфат* в сашета (оп. 20 бр.). ● **Probeven**[®] (Proenzi s.r.o.) – филмирани таблетки, съдържащи по 750 и 1500 mg *глюкозамин сулфат* (оп. по 8, 10, 12, 14, 38, 30 56 и 60 бр.). ▲ Глюкозаминът е физиологичният *субстрат*, *участващ в биосинтеза на протеогликани, които осигуряват еластичността на ставния хрущял и го предпазват от разрушаване. Инхибира колагеназата и фосфолипаза A₂ и предотвратява образуването на свободни кислородни радикали.* Прекратява развитието на остеоартрит, увеличава ставната подвижност и облекчава артралгията.

Показания: Остеоартрит на колянната или тазобедрената става, гръбначния стълб, раменната става, ръката, китката, лакътя.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: На възрастни глюкозамин се назначава по 1500 mg дневно, по време на хранене в продължение на 4 до 12 седмици. Прахчетата се суспендират в 100 до 150 g вода. За 1 г. са нужни 2 до 3 лечебни курса. Препаратът Vonapto се приема по 1 таблетка дневно.

Нежелани реакции: Повръщане, запек, главоболие, обриви. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към глюкозамин; остър болков синдром.

NIMESULIDE – INN (АТС код: M01AX17 и M02AA26)

● **AllDone**® („Чайкафарма“ АД) – ефервесцентни таблетки 100 mg (оп. 20 бр.). ● **Ameolin**® (Софарма АД) – таблетки 100 mg (оп. по 10 и 20 бр.). ● **Aulin**® (Анджелини Фарма България ЕООД) – гранули 100 mg в сашета (оп. по 6 и 30 бр.); таблетки 100 mg (оп. по 20 и 30 бр.). ● **Aulin**® (АТС код: M02AA26) (Анджелини Фарма България ЕООД) – гел 3% в туби по 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). ● **Biolin**® (Инбиотех ООД) – таблетки 100 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Coxtral*** (Zentiva k.s.) – таблетки 100 mg (оп. по 10, 30 и 100 бр.). ● **Enetra**® („Активис“ ЕАД) – таблетки 100 mg (оп. по 5, 10, 20 и 30 бр.). ● **Nimed**® (ЦСЦ Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 100 mg (оп. по 3, 6, 15 и 30 бр.). ● **Nimesil**® (Laboratori Guidotti S.p.A. – Menarini Group) – гранули 100 mg в сашета (оп. по 9, 15 и 30 бр.). ▲ Нимезулид е слаб инхибитор на COX-1 и много силен – на COX-2. Потиска левкоцитната функция *in vitro* и *in vivo*. Блокира също металопроотеиназната активност на артикуларните хондроцити. Притежава значителен противовъзпалителен и аналгетичен ефект.

Показания: Нимезулид следва да се предписва като лекарство на втори избор за *краткотрайна терапия на остра болка (посоперативна болка, дентална, след остри травми) и първична дисменорея*. Ползите от продължителното прилагане на нимезулид за симптоматично лечение на остеоартрит не превишават рисковете и затова тази индикация отпадна още през 2010 г.

Приложение: (1) На възрастни и деца над 15 г. се предписва орално след хранене в доза 100 mg/12 h (сутрин и вечер). МДД е 400 mg. Обикновено нимезулид се приема 3 до 5 дни. *Максималната продължителност на терапията с нимезулид, определена от ЕМА, е 15 дни!* (2) Нимезулидовият гел е показан за симптоматично облекчаване на болка при навяхвания и остри травматични тендинити. Обикновено ивица гел с дължина 6–7 cm (около 3 g) се поставя на тънък слой върху болния участък 2 до 3 пъти на ден. Масажира се до пълната петкутанна абсорбция на гела. Лечението трае 1 до 2 седмици.

Взаимодействия. Нимезулид засилва действието на оралните антикоагуланти и тромбоцитните агреганти и увеличава хеморагичния риск, поради което не се препоръчва комедикация с тях. Нимезулид може да отслаби диуретичния ефект на фуросемид. При комедикация с литиеви препарати или метотрексат се намалява техния клирънс и се повишава токсичността им. Нимезулид може да инхибира СУР2С9 и да повиши плазмените нива на лекарства, субстрати на същия ензим (валсартан, лосартан, варфарин, глимепирид, глипизид, моклобемид, НПСВЛ, розиглитазон, статини, розувастатин, флувастатин, тораземид, фенитоин). Нефротоксичността на циклоспорина нараства при едновременното му приложение с нимезулид.

Нежелани реакции (с честота 5 до 10%): Парене в епигастриума, повдигане и стомашни болки; главоболие, световъртеж, кожни обриви; преждевременно затваряне на ductus arteriosus на плода и риск от развитие на atonia uteri, сравнително рядко – кръвоизливи в СЧТ (които особено при ПНВ изискват обсъждане на хемороиди, чревна полипоза, колоректален карцином), хепатотоксичност. **Противопоказания:** Тежка СН, КК под 30 ml/min, анамнеза за СЧ кръвоизливи, активна или рецидивираща пептична язва, тежки коагулационни нарушения, бременност, лактация, свръхчувствителност към препаратата, УЧФ, терапия по-продължителна от 15 дни, деца под 12 г.

STAVEX® (ЗонаФарм ООД) – таблетки 950 mg (оп. 32 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат: глюкозамин сулфат 700 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метилсулфонилметан 100 mg, босвеллия (*Extractum Boswellia serrata* – екстракт от тамяново дърво), хиалуронова киселина 3 mg и натриев борат 1 mg. Глюкозаминът поддържа ставния хрущял, хондроитин сулфатът е съставка на съединителната тъкан (необходима за поддържане на структурата и еластичността на ставите), хиалуроновата киселина е основен компонент на съединителната тъкан (подпомагащ задържането на водата в синовиалната течност), босвеллията съдържа киселини с мощно противовъзпалително и антиоксидантно действие, метилсулфонилметанът е органично сяра-съдържащо съединение (участващо в образуването на хрущялната тъкан и сухожилията), а натриевият борат е източник на елемента бор (намавяващ износването на ставните хрущяли). Ставкекс поддържа здравината и еластичността на ставния хрущял. Той *забавя процесите на износване и стареене на ставите*. На възрастни се прилага в ДД 1 таблетка след хранене.

M01C Специфични антиревматоидни лекарства

☞ **НСПВЛ** инхибират продукцията на простагландини чрез блокиране на COX-1 и/или COX-2 и *облекчават болката и възпалението* при РА, но не променят хода на заболяването. Използват се diclofenac, ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, meloxicam, celecoxib и др.

☞ **ГКС** (бетаметазон, преднизон, метилпреднизолон и др.) имат силен противовъзпалителен и имunosупресивен ефект, но също не променят хода на РА. *Прелоръчват се в началните стадии на заболяването като преход към лечението с БМАРЛ*, тъй като ефектът на последните се развива бавно. ГКС са *подходящи при извънставните форми на РА и в период на екзацербация*.

☞ **БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩИ АНТИРЕВМАТОИДНИ ЛЕКАРСТВА (БМАРЛ)** забавят деструктивните процеси и съхраняват ставната функция при около 70% от болните. Препоръчва се тяхното ранно въвеждане във фармакотерапията на РА (веднага след поставяне на диагнозата). БМАРЛ включват: methotrexate, chloroquine, sulfasalazine, leflunomide, TNF-alfa инхибитори (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab), блокери на В клетъчната ко-стимулация (abatacept), IL-1 блокери (anakinra), IL-6 блокери (tocilizumab), стимулатори на В-лимфоцитината апоптоза (rituximab) и др.

АБАТАСЕРП (вж. гл. L04AA). В комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към други БМАРЛ, включително най-малко един инхибитор на TNF-α.

АДАЛИМУМАВ (вж. гл. L04AB). Свързва се стабилно с TNF-α и предотвратява взаимодействието с p55 и p75 повърхностни клетъчни рецептори, което води до потискане функцията на макрофагите и Т-лимфоцитите.

АНАКИНРА (вж. гл. L04AC). Човешки IL-1 рецепторен антагонист. Предназначен за лечение на РА в комбинация с метотрексат при пациенти с неадекватен отговор към монотерпия с метотрексат.

CERTOLIZUMAB PEGOL (вж. гл. L04AB). Представява пегилирано MAB срещу TNF-alfa.

CHLOROQUINE (вж. гл. P01BA). Антиревматоидният му механизъм на действие е неизяснен. Употребата на хлороквин е ограничена поради увреждане на зрението. По-малко уврежда зрението *hydroxychloroquine**.

ETANERCEPT (вж. гл. L04AB). Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на проинфламаторни цитокини (TNF-α и TNF-β) към техните рецептори. При РА е подходящ както самостоятелно така и в комбинация с метотрексат.

GOLIMUMAB (вж. Appendix – стр. 744). MAB от клас IgG₁карпа. Блокира TNF-α.

INFlixIMAB (вж. гл. L04AB). Химерно моноклонално антитяло, високо селективно срещу TNF-α. При РА се прилага под форма на i.v. инфузия.

LEFLUNOMIDE (вж. гл. L04AA). Инхибира дихидрооротат дехидрогеназата, участваща в пиримидиновия синтез. Има антипролиферативен и антиексудативен ефект. Поради имunosупресивната си активност лефлуномид не се препоръчва на пациенти с тежък имунен дефицит. Комедикацията с метотрексат крие хепатотоксичен риск.

METHOTREXATE (вж. гл. L01BA). Противовъзпалителната активност на метотрексат при РА се свързва най-вероятно с повлияване на аденозина и TNF пътищата. Той се прилага заедно с фолиева киселина, за да се намалят НЛР.

RITUXIMAB (вж. гл. L01XC). Свързването на ритуксимаб с CD20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза. Прилага се в комбинация с метотрексат на възрастни с тежък активен РА, които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към други БМАРЛ, вкл. лечение с един или повече инхибитори на TNF. Инфузира се венозно два пъти по 1000 mg през 2 седмици, а по-късно – два пъти годишно.

SULFASALAZINE (вж. гл. A07EC). Метаболизира се до сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина (5-ASA). Вероятно 5-ASA има противовъзпалително действие (потиска активността на NF-κB, функцията на мукозните лимфоцити и макрофаги). По антиревматоидна активност обаче отстъпва на метотрексата.

TOCILIZUMAB (вж. гл. L04AC). Свързва се с рецептора за IL-6 и инхибира IL-6 сигнализацията, която изпълнява основна роля в патогенезата на РА.

TOFACITINIB (вж. Appendix – стр. 746). Блокира Янус киназите (JAK), особено JAK1 и JAK3.

M01CC Пенициламин и подобни препарати

PENICILLAMINE – INN (АТС кодове: M01CC01 и V03AB00)

● **Cuprenil®** (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z.o.o.) – филм-таблетки 250 mg в бутика (оп. 100 бр.). ▼ Представява бета-диметилцистеин с $t_{1/2} > 7$ h. С йоните на медта, живака, оловото, талия и други образува хелатни водноразтворими комплекси, които лесно се екскретират с урината.

Показания: Болест на Уилсон (хепато-лентикуларна дегенерация), цистинурия, цистиноза, отравяне с живак, талий, олово, РА, макроглобулинемия, склеродермия.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) При възрастни се приема *орално* в ДД от 125 до 250 mg през първия месец от терапията. След това ДД се повишава през интервали от 4 до 12 седмици с 125 mg до постигане на ремисия. После се преминава на ПД от 500 до 750 mg/24 h (понякога до 1500 mg/24 h). ДД се разделя на 3 до 4 еднакви ЕД. След постигане на ремисия, продължаваща 6 мес. се преминава към постепенно намаляване на ДД със 125 до 250 mg/12 седмици. **(2)** При деца началната ДД пенициламин не трябва да е по-ниска от 2,5 до 5 mg. Тя може да бъде повишавана постепенно през 4-седмични интервали за период от 90 до 180 дни. Обичайната ПД при деца варира от 15 до 20 mg дневно.

Нежелани реакции: Левкопения, тромбоцитопения, кожен екзантем, хиперемия на лигавиците, повдигане, главоболие, нефротичен синдром, лимфаденопатия, дефицит на желязо. Тези НЛР изискват намаляване на ДД пенициламин, а в някои случаи – временно прекратяване на терапията.

M02 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ СТАВНА И МУСКУЛНА БОЛКА

M02A Продукти за локално приложение при артралгия и миалгия

M02AA НСПВЛ за локално приложение

ACECLOFENAC – INN (АТС код: M01AA25) (вж. гл. M01AB)

BENZYDAMINE – INN (АТС код: M02AA05) (вж. гл. A01AD)

DICLOFENAC – INN (АТС код: M02AA15) (вж. гл. M01AB05)

IBUPROFEN – INN (АТС код: M02AA13) (вж. гл. M01AE)

DEEP RELIEF® (АТС код: M02AA00) (The Menthlatum Co Ltd) – дермален гел в алуминиеви туби с вместимост 20, 30, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.) и дермален гел 50 g в контейнер с помпичка – спрей (оп. 1 бр.). Съдържа 5% ибупрофен и 3% левоментол. Използва се за симптоматично облекчаване на мускулни болки и възпаление при изкълчване, навяхване и спортни травми. Гелът се нанася върху засегнатата кожна повърхност с леки масажирани движения 1 до 3 пъти на ден през интервали не по-кратки от 4 h. За всяка апликация се използва 1 до 4 cm гел.

INDOMETACIN – INN (АТС код: M02AA23) (вж. гл. M01AB)

KETOPROFEN – INN (АТС код: M02AA10) (вж. гл. M01AE)

NAPROXEN – INN (АТС код: M02AA12) (вж. гл. M01AE)

NIMESULIDE – INN (АТС код: M02AA26) (вж. гл. M01AX)

PIROXICAM – INN (АТС код: M02AA07) (вж. гл. M01AC)

M02AB Препарати, съдържащи капсаицин

CAPSIPLAST® EMCA (“Медика” АД, София) – адхезивен ревулзивен пластир с размери 15 x 50 cm и др. (оп. 1 бр.). Съдържа екстракт от люти чушки и лудо биле. Използва се като ревулзивно и обезболяващо средство при лумбаго, ишиас, натъртване, простуда и др. Отначало болното място се почиства и подсушава. След като се отстрани фолиото, покриващо пластира, той се фиксира и залепва без гънки чрез леко притискане върху кожата на болния участък. Пластирът се отстранява след 2 или 3 дни, като се хваща за единия ъгъл и бързо се издърпва. При свръхчувствителност към някоя от съставките Capsiplast е противопоказан.

CAPSICUM RENANTOS (АТС код: N01BX04) (Renantos Pharmavertiebsgesellschaft mbH) – крем 0,05% в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). Стандартизиран гъст екстракт от лют пипер. Локално при болка в ходилото и хронична диабетична полиневропатия. Втрива се 2 до 3 пъти на ден в кожата на болезнените области в доза 2 cm крем (съдържащ около 1,1 mg капсаиноиди). Лечението продължава до 8 седмици. Продуктът е противопоказан при повишена чувствителност към капсаиноиди, увредена кожа. Не се прилага върху лигавици, по време на бременност и кърмене.

M02AC Препарати, съдържащи салицилати

ALGESAL SURACTIVE® (АТС код: M02AC00) (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – крем 40 g в алуминиеви туби (оп. 1 бр.), съдържащ *диетиламинсалицилат*, миртекаин, ацетилов алкохол, лавандула и др. ▲ Притежава локално антиексудативно и местно анестетично действие.

Показания: Ставни и мускулни болки, разтягане на сухожилия, мускулни крампи, невралгии, радикулит. Има добра перкутанна резорбция и не зацапва дрехите.

Приложение. Кремът се нанася посредством лек масаж върху цялата болезнена повърхност до пълното му резорбиране 2–3 пъти дневно.

Нежелани реакции: Алергични прояви, налагащи прекратяване на лечението. **Противопоказания:** Отворени рани, лигавици, изгаряния; непосредствено преди състезания (може да позитивира допинговите проби).

BENGAY® (McNeil Products Ltd.) – унгвент 50 g в туби (оп. 1 бр.). В 1 g маз има 150 mg *салицилова киселина* и 100 mg ментол. Притежава *ревулзивен ефект*. Показан за симптоматично облекчаване на слаби мускулно-скелетни болки, като засегнатият кожен участък се третира 3 до 4 пъти на ден, леко до пълно попиване на мехлема. Противопоказано е нанасянето на унгвента върху лигавици, наранена или раздразнена кожа.

DEEP HEAT SPRAY (The Mentholatum Company Ltd.) – дермален спрей 150 g в контейнер под налягане (оп. 1 бр.). Съдържа 1.6% метилов никотинат, 5% *хидроксиетилов салицилат*, 1% *метилов салицилат* и 5% *етилов салицилат*. След разклащане се впръсква върху болезния участък от кожата от разстояние 20–30 cm 2 или 3 пъти на ден при бурсит, тендинит, фиброза, ишиас, лумбаго, натъртване.

MOBILAT® (АТС код: M02AC00) (Stada Arzneimittel AG – гел и унгвент по 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа *салицилова киселина*, екстракт от надбъбречна жлеза и др. Има *ревулзивно действие*. Гелът е по-подходящ при навяхвания, контузии, кръвонасядания и разтягане на мускули, а унгвентът – при артрити, тендовагинити, миалгии. Прилагат се локално няколко пъти на ден.

REPARIL – Gel N® (Madus GmbH) – гел в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа 1% *есцин* и 5% *диетиламиносалицилат с капиларотонично, противовъзпалително и известно ревулзивно действие*. Показан е при контузии, навяхвания, повърхностни посттравматични хематоми, изкълчвания, миалгии, радикулити, лумбаго, повърхностни флебити. *Втрива се в кожата* на болното място 2–3 пъти на ден, но не по-дълго от 2 седмици. Да се избягва контакт с очите, лигавиците и отворените рани.

REPARIL® Ice-Spray (Madaus, Naturprodukt) – спрей във флакони (оп. 1 бр.). Представява фитопродукт, съдържащ *ментол и камфора с охлаждащ и известен обезболяващ ефект при контузии*. Не губи охлаждащия си ефект дори при високи температури на околната среда. Предотвратява разпространението на подкожни хематоми и появата на синини по кожата. При контузия след като се окаже първа помощ с Repairil Ice-Spray е препоръчително лечението да продължи с гелната форма. Трябва да се избягва контакт на фитопродукта с очите, лигавиците и отворените рани.

TRAUMA ointment cooling® (АТС код: M02AC00) ("Прескрипция" ЕООД) – дермален охлаждащ унгвент в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат: 50 mg метилов салицилат, 15 mg левоментол и 15 mg камфор. *Ревулзивен фитопродукт*, показан при остри увреждания на мускулите, ставите и сухожилията при натъртване, навяхване и изкълчване; ишиас, спиналгия; лумбаго. Прилага се *върху интактна кожа на тънък слой* (МЕД 5 g) три пъти на ден като се масажират. Не се прилага върху лигавици, при свръхчувствителност към съставките, болни от бронхиална астма, деца под 6 г., анамнеза за хеморагична диатеза, тежко УЧФ или УБФ.

TRAUMA ointment warming® (АТС код: M02AC00) ("Прескрипция" ЕООД) – дермален загряващ унгвент в туби по 40 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g мехлем се съдържат: метилов салицилат – 50 mg, терпентиново масло – 50 mg и стандартизиран по отношение съдържанието на алкалоида *капсаицин* гъст екстракт от люти чушки – 9,1 mg.

Показания: Персистиращи последствия от натъртване, навяхване, изкълчване, руптура на мускулни влакна; спиналгия, лумбаго; артралгия; ишиас; епикондилит.

Приложение: Trauma ointment warming трябва да се прилага върху здрава кожа на възрастни и деца над 6 г. МЕД е до 5 g. Мехлемът се прилага 3 до 4 пъти на ден като кожата се масажират. След нанасянето му ръцете се измиват добре. Терапията продължава около 7 дни.

Предупреждение: На фона на съпътстваща антикоагулантна терапия използването на Trauma ointment warming повишава риска от кръвене. Продуктът не трябва да се нанася върху лигавици, отворени рани, очите.

Нежелани реакции: Затопляне и парене в областта на приложение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, деца под 6 г.

М02АХ Други препарати за локално приложение при артралгии и миалгии

CARMOLIS® (АТС кодове: M02AX00 и R05X00) (Dr. A. & L. Schmidgall) – перорални капки, дермален разтвор и разтвор за инхалация по 20, 40, 80, 160 и 240 ml в безцветни стъклени бутилки с капкомер (оп. по 1 бр.). В 100 g продукт се съдържа 1720 mg ментол, 860 mg етерични масла (от мащерка, анасон, карамфилово дърво, лавандула, канела, лимон), 172 mg етанолов екстракт от джоджен, 61,55 mg 94% етанол и 35,698 mg дестилирана вода.

Показания: *Перорално* – при СЧ нарушения (гадене, тежест в епигастриума, флатуленция), анорексия, напрегнатост, раздразнителност, смущения в съня, метеоропатия, вегетативни постклимактерични нарушения, болест на пътуването; *per inhalationem* – респираторни инфекции; *per cutaneum* – миалгии, РА, лумбаго, ишиас, сърбеж инсекетни ухапвания, главоболие.

Приложение: (1) *Per os* – 10 до 20 к Carmolis се приемат върху бучка захар, с горещ чай или вода 3 до 5 пъти на ден. (2) *Per inhalationem* – 20 к Carmolis се прибавят към гореща вода, след което се вдишават парите. (3) *Per cutaneum* – Carmolis се втрива няколко пъти на ден върху болезненото място. При ухапвания от насекоми засегнатите участъци се намазват с продукта без той да се втрива в кожата.

Противопоказания: Жлъчна обструкция, холецистит, заболявания на черния дроб, язви на СЧТ, деца под 12 г., бременност, в периода на лактация; пациенти с епилепсия, хроничен алкохолизъм или органични мозъчни увреждания. артралгия, невралгия, радикулит, ишиас.

FINALGON® (АТС код: M02AX10) (Boehringer Ingelheim International GmbH) – унгвент в алуминиеви туби 20 g (оп. 1 бр. с апликатор). В 1 g мехлем има 4 mg нонивамид и 25 mg никобоксил, които действат ревулзивно.

Показания: Артрит, ревматични болки в ставите и мускулите, травми, контузии и навяхвания, миалгии, лумбаго; неврит; бурсит, тендовагинит, нарушение на периферното кръвооросване.

Приложение. Финалгон се прилага с помощта на специален апликатор. Количество с размера на грахово зърно се нанася на площ колкото е дланта на пациента. Ефектът се проявява в първите минути, но достига максимума след 20 до 30 min. Той може да се засили като третирият участък се покрие с вълнено платно. В случай, че бъде нанесено голямо

количество унгвент, състоянието може да се подобри като се намаже кожата с потопено в олио памуче. След всяко използване на Finalgon ръцете се измиват с вода и сапун.

Противопоказания: Свръхчувствителност на кожата, възпалена кожа, раневи повърхности.

HUSTAGIL® (Dentinox) – балсам в туби по 45 g (оп. 1 бр.). В 1 g унгвент се съдържат: Oleum Thymi 20 mg, Oleum Pini 20 mg, Oleum Eucalypti 20 mg и Oleum Caryophylli 10 mg. ▲ Действа бронхоантисептично, противовъзпалително и отхрачващо.

Показания: Помощно средство при инфекции на ГДП и грип.

Приложение. Балсамът се нанася и леко втрива върху кожата на гърдите и гърба 2 или 3 пъти на ден.

Нежелани реакции: Местен дразнещ ефект, бронхоспазм. **Противопоказания:** Коклюш, бронхиална астма, увредена кожа, повишена чувствителност към някоя от съставките на препарата.

MATSAN DOYCH® („Елфарма“ АД; „Дойч“ ЕООД) – линимент 300 mcg/25 g в туби (оп. 1 бр.). Продуктът съдържа 300 mcg суха змийска отрова (получена от пепелянка – *Vipera amodytes*) салицилова киселина, прополис (пчелно млечице), гъша мас и др. Притежава ревулзивно и противовъзпалително действие.

Показания: Миозити, тендовагинити, периаартрити, бурсити, ревматоидни и неревматоидни артрити, спортни травми, дископатии и др.

Приложение. Втрива се в кожата на болното място с ръка (без предпазни средства) 2 до 3 пъти на ден. Ръката трябва да извършва леки масажирани движения до пълно попиване на линимента, който трябва да се втрива при стайна температура.

Нежелани реакции: Кожни обриви. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на препарата, изгаряния, остри дерматози, деца под 3 г. Matsan Doych не трябва да се прилага върху открити рани и лигавици.

MUCOPLANT EUCALYPTUS Erkaeltungs-balsam S® (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – евкалиптов балсам срещу простуда в кафява стъклена банка с вместимост 20, 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). Съдържа 7.5% евкалиптов масло, 7.5% борово масло и 5% камфорово масло.

Показания: Симптоматична терапия на КГДП, кашлица и дрезгав глас.

Приложение: На възрастни и деца над 6 г. се прилага 2–3 пъти през деня и особено вечер преди лягане, като се втрива върху гърдите и гърба на тънък слой; след това се поставя фланелено или вълнено парче или се облича подходящо облекло. Може да се правят и инхалации, като 2 чаени лъжички балсам се разтварят в 500 до 1000 ml вода и парите се вдишват в продължение на 5 до 10 min.

Противопоказания: Бронхиална астма, коклюш, кожни увреждания (изгаряне и др), деца по 6 г.

OLEUM CAMPHORATUM 10% – течност. Предписва се в комбинация с други ревулзивни средства. Влиза в състава на камфоровия спирт – **Spiritus camphoratus**.

OLEUM SINAPIS – течност. Получава се от семената на растението *Brassica nigra*. Използва се като *ревулзивно средство* под форма на 1–2% мази. Влиза в състава на синапения спирт – **Spiritus Sinapis**, който има подобно приложение.

OLEUM TEREBINTHINAE RECTIFICATUM – течност. Получава се от борова смола. Главната му съставка е хидрираният въглеводород – алфа-пинен. Прилага се външно като ревулзивно средство под форма на различни мази при невралгии, миозити, лумбоишиалгии, ревматизъм. Понякога се инхалира (10–20 k във вряла вода) при гнилостни бронхити и бронхиектазии.

SEMEN SINAPIS NIGRAE (АТС код: M02AX00)

● **Sinapis nigrae semen** (СД „Шаркови“) – растителна дрога 50 g в хартиен плик (оп. 1 бр.). ● **Sinapis nigrae semen** (ЕТ „Билек“) – растителна дрога по 50, 80 и 120 g в хартиен плик (оп. по 1 бр.).

Семената от черен синап имат силен *ревулзивен ефект*, който се дължи на наличието (до 7%) на тиогликозида *синигрин*. Прилагат се външно под форма на лапи като помощно средство при *КГДП, неврити, лумбаго, ишиас*. Лапите се поставят върху кожата на съответното място, като предизвикват силно зачервяване и затопляне (ревулзивен ефект). При възрастни те се приготвят чрез смесване на равни части синапено брашно (респ. прясно счукани или смелени синапени семена) с обикновено пшеничено брашно. Замесва се гъсто тесто с хладка вода (с температура 35 до 40 °C) и се поставя върху двойно сгъната марля. За деца над 6 г. се постъпва по същия начин, но съотношението синпено към пшеничено брашно е 1:2. При възрастни лапите се задържат на съответното място до 10 min, а при деца до 5 min. По време на престоя лапата леко се повдига и се следи да не се получи силна хиперемия в участъка на въздействие. След отстраняване на лапата кожата се измива с хладка вода и се намазва с мазен крем. Повторно лапа може да се постави най-рано след 4 дни. Дрогата е противопоказана при деца под 6 г.; при пациенти с циркулаторни нарушения, варикозни вени и язви, дерматози, нарушена цялост на кожата. Не се правят синапени лапи в областта на гръбначния стълб и сърцето, лигавиците и в близост до очите.

SPIRITUS CAMPHORATUS (АТС код: M02AX00)

● **Spiritus Camphoratus Chemax Pharma®** („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% 100 ml (= 80 g) в пластмасови или стъклени бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Camphoratus Galen Pharma®** („Гален Фарма“ ООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% от 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Camphoratus Kupro®**

(„Купро 94“ ООД) – дермален ревулзивен разтвор 10% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). Ревулзивно средство (особено в педиатрията) при КГДП и други простудни заболявания.

SPIRITUS LAVANDULAE (АТС кодове: D011AX00 и M02AX00)

● **Spiritus Lavandulae Chemax Pharma**[®] („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Galen Pharma**[®] („Гален Фарма“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвори 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Kupro**[®] („Купро 94“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae Toni M**[®] („Тони М“ ООД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). ● **Spiritus Lavandulae VT**[®] („Вета Фарма“ АД) – дермален антисептичен и ревулзивен разтвор 1% по 100 и 1000 ml в пластмасови бутилки (оп. по 1 бр.). *Продуктите съдържат 1 част Oleum Lavandulae, 25 части Sp. Vini 90% и 70 части Sp. Vini 70%. Имат ревулзивно, вазодилатативно и слабо седативно действие. Показани са при главоболие, мигрена (чрез фрикции), повишена нервна възбудимост. Прилагат се външно 1–2 пъти на ден.*

SPIRITUS MENTHOLI (АТС кодове: D011AX00 и M02AX00)

● **Spiritus Mentholi Chemax Pharma**[®] („Химакс Фарма“ ЕООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Galen Pharma**[®] („Гален Фарма“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Kupro**[®] („Купро 94“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi Toni M**[®] („Тони М“ ООД) – дермален разтвор 1% 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). ● **Spiritus Mentholi VT**[®] („Вета Фарма“ АД) – дермален разтвор 1% по 100 ml в пластмасова бутилка (оп. 1 бр.). Ментолът е основната фармакологично активна съставка на ментовото масло. При втриване в кожата той дразни нервните окончания и проявява локален анестетичен, слаб антисептичен и охлаждащ ефект. Ментоловият спирт се предписва за външна апликация 1–3 пъти на ден при невралгия, миалгия, артралгия, сърбящи дерматози, ухапвания от насекоми.

TRAUMAPLANT[®] (АТС код: M02AX10) (Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH) – дермален крем 10% в алуминиеви туби по 50 и 100 g (оп. по 1 бр.). В 1 g крем се съдържат 100 mg пресен течен сок от стръковете на черен оман (*Succus recens liquidum Herbae Sumphyti*), извлечен с 30% етанол. Фитопродуктът съдържа: алантоин, розмаринова киселина и холин. Притежава вазодилатативен, противовъзпалителен, регенеративен и ранозаздравяващ ефект. Кремът прониква през кожата в подлежащите тъкани. Показан при контузия, навяхвания, артралгии, миалгии, трудно заздравяващи рани. Той се нанася в доза от 3 до 10 cm върху болния участък от кожата 1–3 пъти на ден. Интервалите между отделните приложения трябва да са поне 4–5 h. Може да се използва и оклузивна превръзка. Локалната терапия продължава 14 до 21 дни. Няма ограничения за използване на Traumaplant по време на бременност и кърмене.

M03 МИОРЕЛАКСАНТИ

M03A Периферни миорелаксанти (нервно-мускулни блокери)

☞ Периферните миорелаксанти блокират предаването на нервните импулси в мионевралните синапси на напречнонабраздената мускулатура, което се разпространява **десцендентно** – обхваща последователно мускулите на клепачите, на лицето, на шията, на крайниците, на трупа, на корема и накрая междуребрните дихателни мускули и диафрагмата. *Възстановяването на мускулната активност протича в обратен ред.* Нервно-мускулните блокери се прилагат в дози, от които се парализират дихателните мускули, но не се потиска дихателният център. Това изисква използване на командно дишане по време на тяхното действие.

☞ **Недеполяризиращите миорелаксанти** (антидеполяризиращи, респ. конкурентни миорелаксанти или пахикураре) с основен представител *Tubocurarine*^{*} се свързват с N₂-холинорецепторите на постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс и конкурират медиатора АСh. Имат значително по-продължителен ефект в сравнение с деполяризиращите. Техни антагонисти са антихолинестеразните средства.

☞ **Деполяризиращите миорелаксанти** (лептокураре) с основен представител *Suxamethonium* имат близка структура с медиатора АСh и са негови агонисти. Подобно на АСh те се свързват с N₂-холинорецепторите на сарколемата, но за разлика от него предизвикват не кратка (продължаваща няколко ms), а трайна деполяризация (хипердеполяризационен блок) с продължителност 3 до 5 min. Няма клинично приложими антагонисти.

M03AA Кураре алкалоиди и полусинтетични производни с подобна активност

ALCURONIUM^{*} – INN (АТС код: M03AA01)

● **Alloferin**^{*} (ICN Galenika) – инжекционен разтвор 10 mg/2 ml в ампули (оп. 50 бр.). ▼ Има t_{1/2} 3 h, а при анурия 16 h, СПП 40% и урина екскреция в непроменен вид около 80%. ▲ Алкуроний е полусинтетично производно на алкалоида токсиферин, изолиран от *Strychnos toxifera*. Той се свързва с N₂-холинорецепторите, локализиращи върху постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс и конкурира медиатора АСh. Периферният му миорелаксиращ ефект е два пъти по-силен от този на тубокурарина, но е по-кратък. Предимство на препарата е, че не предизвиква значителна хистаминолиберация. Разхлабването на скелетните мускули се разпространява **десцендентно** – обхваща последователно мускулите на клепачите, лицето, шията, крайниците, трупа, корема, накрая междуребрните дихателни мускули и диафрагмата. *Възстановяването на мускулната активност протича в обратен ред.*

Показания: По време на наркоза, при тетанус и др.

Приложение: Началната доза алкуроний е 0.25 mg/kg, а повторните поддържащи дози са по 30 mcg/kg венозно. Ефектът се проявява 30 s след венозното въвеждане, но пълна миорелаксация се развива след 2 до 4 min. Миорелаксацията ефект отслабва 20 min след последното инжектиране.

Взаимодействия: При наркоза с енфлуран*, изофлуран, халотан* и метоксифлуран* дозировката на миорелаксанта се намалява с 30% до 50%. Разхлабването на скелетната мускулатура се усилва при едновременно прилагане на алкуроний с аминоксиди, линкозамиди, полимиксини, фуросемид, общи анестетици.

Нежелани реакции: Бронхоспазм (рядко), артериална хипотония, сърдечни аритмии, асистолия, кожни обриви, СЧ дискомфорт. **Антагонисти** на недеполяризиращите миорелаксанти са антихолинестеразните средства (галантамин, пиридостигмин, неостигмин), Pyridin. **Противопоказания:** Ранна бременност, myasthenia gravis, невъзможност от поддържане на интубирано дишане.

М03АВ Холинови производни

SUXAMETHONIUM CHLORIDE – INN (АТС код: M03AB01)

● **Lysthenon®** (Takeda Austria GmbH) – инжекционни разтвори 50 mg/5 ml и 100 mg/5 ml в ампули (оп. по 5 и 25 бр.).

▼ Краткотрайният миорелаксиращ ефект (6–8 min) на суксаметония се дължи на бързото му разграждане в организма под влияние на холинестеразите. Хидролизата на суксаметония протича в две фази. През първата фаза под влияние на псевдохолинестеразата се образува сукцинилмонохолин, а след това през втората (6–7 пъти по-продължителна фаза) под влияние на ацетилхолинестеразата и на псевдохолинестеразата сукцинилмонохолинът се хидролизира до янтарна киселина и холин. ▲ След *венозно инжектиране* суксаметоният се натрупва в синапсите на различни мускулни групи и действа като агонист на N₂-холинергичните рецептори, предизвиквайки хипердеполяризация на сарколемата, респ. деполяризационен блок. Галантаминът и другите блокери на холинестеразата не антагонизират ефекта му и дори удължават деполяризационния блок.

Показания: За предизвикване на разхлабване на скелетната мускулатура при краткотрайни операции и болезнени процедури, като трахеална интубация, бронхоскопия, езофагоскопия, репозиция на фрактури и луксации; в хирургичната стоматология и др.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Суксаметоният се прилага *венозно в дози* от 0,1–0,2 mg/kg до 0,5–1 mg/kg. В ниски дози той не повлиява спонтанното дишане. Пълно разхлабване на скелетните мускули, продължаващо 5–8 min, се получава от доза 0,5–1 mg/kg, при което е необходимо апаратно дишане. Средната ЕД суксаметоний при възрастни е 25–75 mg.

Взаимодействия: Няма антагонист. Барбитуровите инжекционни анестетици и прокаин* усилват ефекта му.

Нежелани реакции: В отделни случаи (1:3000) е възможна увеличена продължителност на миорелаксацията ефект и апнея над 10 min. Причините за удълженото действие на суксаметония са: генетично обусловено наличие на атипична псевдохолинестераза с много ниска активност, понижено ниво на псевдохолинестеразата (поради нарушение на нейния синтез например при чернодробни заболявания), кумулация на препарата при бъбречни заболявания във връзка с недостатъчното му елиминиране с урината, хипокалиемия. Повторните инжектирания на препарата понякога водят до брадикардия, екстрасистолия и други ритъмни нарушения на сърдечната дейност (дори асистолия). Това вероятно се дължи на стимулиране на холинергичните рецептори в сърцето, тъй като се предотвратява с атропин (0,5 до 1 mg венозно). **Противопоказания:** Myasthenia gravis, тежки анемии, чернодробни заболявания, състояние на хипокалиемия, заболявания, свързани с понижено ниво на псевдохолинестеразата в кръвната плазма.

М03АС Други четвъртични амониеви съединения

ATRACURIUM – INN (АТС код: M03AC04)

● **Tracrium™** (Glaxo Group Ltd) – инжекционен разтвор по 25 mg/2.5 ml и 50 mg/5 ml в ампули (оп. по 5 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. ▲ Atracurium е високоселективен компетитивен нервно-мускулен блокер.

Показания. Използва се като допълнение към общата анестезия, за да се създадат условия за извършване на ендотрахеална интубация и за релаксиране на скелетните мускули по време на операция или контролирана вентилация.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Atracurium се въвежда струйно венозно или под форма на продължителна i.v. инфузия. Инжектиран венозно в доза от 0.3 до 0.6 mg/kg на *възрастни*, осигурява адекватна миорелаксация в продължение на 15 до 35 min. При големи хирургически операции миорелаксацията ефект на препарата се поддържа чрез венозна инфузия в доза от 0.3 до 0.6 mg/kg/h. Atracurium е подходящ и по време на кардиопулмонален байпас. Индуцираната хипотермия до т. т. 25–26 °C обаче намалява скоростта на неговото инактивиране, поради което при тези ниски температури пълен нервно-мускулен блок обикновено се поддържа с половината от началната скорост на инфузия. При пациентите с клинично проявени ССЗ началната доза на Tracrium се въвежда венозно за повече от 60 s.

Взаимодействия: Preparatът е *in vitro* съвместим със физиологичен разтвор (в продължение на 24 h); 5% глюкоза (в продължение на 8 h); рингеров разтвор (8 h); 0,18% натриев хлорид и 4% глюкоза (8 h); разтвор на Hartmann (4 h). Предизвиканият от атракуриум нервно-мускулен блок може да бъде задълбочен чрез съпътстваща употреба на инхалационни анестетици (halothane*, isoflurane, enflurane*). Както при всички недеполяризиращи невро-мускулни блокери, силата и/или продължителността на недеполяризиращия невро-мускулен блок може да бъде увеличена в резултат на взаимодействия с антибиотици (аминогликозиди, полимиксини, спектиномицин, тетрациклини, линкозамиди);

ААЛ (пропранолол, калциеви антагонисти, лидокаин, прокаинамид* и хинидин); диуретици (фуросемид, вероятно и манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид*); магнезиев сулфат; кетамин; литиеви соли.

Нежелани реакции: Прилив на кръв към кожата, лека преходна хипотензия или бронхоспазъм (поради хистаминолиберация), много рядко – анафилактични реакции.

CISATRACURIUM – INN (АТС код: M03AC11)

● **Cisaxa**[®] ("Чайкафарма" АД) – разтвор по 5 mg/2.5 ml, 10 mg/5 ml и 20 mg/10 ml в стъклени ампули (оп. по 5 бр.).

▲ Цисатракуриум е *недеполяризиращ бензилизохинолинов нервно-мускулен блокатор* със средна продължителност на действие.

Показания: По време на хирургични и други болезнени процедури (вкл. трахеална интубация) при възрастни и деца, вкл. над 1 мес.

Приложение: (1) Препоръчаната доза цисатракуриум за *интубация на възрастни и деца над 1-месечна възраст* е 0,15 mg/kg, инжектиран i.v. за до 10 s. При тази дозировка се създават добри условия за интубация 120 s след въвеждане на цисатракуриум при анестезия с пропофол. (2) При *възрастни пациенти в интензивно отделение* цисатракуриум се въвежда венозно чрез болус инжекция или инфузия. Първоначалната доза е 3 mcg/kg/min (респ. 0.18 mg/kg/h). Средното време за пълно спонтанно възстановяване след дългосрочна (до 6 дни) i.v. инфузия на цисатракуриум е 50 min. Не е необходима промяна в дозировката на този продукт при болни с УЧБ или УБФ.

Взаимодействия: Действието на цисатракуриум се потенцира от енфлуран, иофлуран, десфлуран, халотан, кетамин, аминокликозиди, полимиксини, линкозамиди, пропранолол, калциеви антагонисти, хинидин, прокаинамид, лидокаин, фуросемид, хидрохлоротиазид, манитол, магнезиеви или литиеви соли, ганглиоблокери.

Нежелани реакции: Хипотония, еритем, бронхоспазъм, обрив, миопатия, мускулна слабост, бременност.
Противопоказания: Свръхчувствителност към продукта, към атракуриум или бензенсулфонова киселина.

PIPECURONIUM BROMIDE – INN (АТС код: M03AC06)

● **Arduan**[®] (Gedeon Richter PLC) – субстанция 4 mg в ампули, плюс 2 ml разтворител (оп. 25 бр.). ▼ След i.v. приложение в доза 70 mcg/kg пипекуроният има $t_{1/2\alpha}$ 3,6 min, $t_{1/2\beta}$ 120 min, Vd 300 ml/kg и плазмен клирънс около 2,4 ml/min/kg. Екскретира се с урината в непроменен вид. ▲ Пипекуроният е аминостероид с продължително конкурентно миорелаксиращо действие. Ефектът му се проявява след 2–4 min и продължава 80–100 min.

Рискова категория за бременност: С.

Приложение: Ефективните дози пипекуроний варират от 10 до 100 mcg/kg венозно. Миорелаксацията ефект на пипекуроний, приложен в доза 30–40 mcg/kg, продължава около 25 min, от доза 50 mcg/kg – 30 до 60 min и от 80 до 100 mcg/kg – от 60 до 90 min. При необходимост препаратът се въвежда повторно в дози с 25–30% до 50% по-ниски в сравнение с началната доза. Продължителността на нервно-мускулния блок и времето за възстановяване могат да бъдат удължени при пациенти с БН. При такива пациенти МЕД пипекуроний не трябва да превишава 40 mcg/kg т.м. Обикновено препоръчителните начални дози пипекуроний за интубация и последваща хирургия варират от 80 до 100 mcg/kg i.v. При тези дози се постигат условия за добра до отлична интубация в рамките на 150 до 180 s, като нервно-мускулният блок продължава от 60 до 90 min. ① *Начални дози пипекуроний за хирургия след интубация със суксаметоний.* Препоръчва се доза от 50 mcg/kg. С тази доза миорелаксацията трае от 30 до 60 min. ② *Дози пипекуроний за поддържане на миорелаксацията.* Препоръчват се ПД от 10 до 20 mcg/kg. С тази ПД се удължава адекватната за хирурга миорелаксация от 30 до 60 min. ③ *В случай на комбинирана балансирана анестезия при деца* се препоръчват дози от 80 до 90 mcg/kg т.м. пипекуроний. Тази доза осигурява миорелаксация в продължение на 25 до 30 min. При необходимост миорелаксацията може да бъде удължена с още 25–30 min чрез допълнителни венозно инжектиране на пипекуроний в доза, равна на 1/3 от първоначалната доза. ④ *В случай на комбинирана балансирана анестезия при новородени* се препоръчват дози от 50 до 60 mcg/kg т.м. пипекуроний. Тази доза осигурява миорелаксация в продължение на 25 до 30 min. При необходимост миорелаксацията може да бъде удължена с още 25–30 min чрез допълнителни венозно инжектиране на пипекуроний в доза, равна на 1/3 от първоначалната доза. ⑤ *Нервно-мускулният блок, предизвикан от пипекурония, се отстранява* с 1–3 mg неостигмин (комбиниран с 0,5 до 1,25 mg атропин) i.v. или с 10 до 30 mg галантамин. Изчерпването на миорелаксацията ефект на пипекуроний се установява чрез мониториране при използване на периферен невростимулатор или посредством обичайни клинични тестове. При нужда антихолинестеразният препарат може да се приложи повторно.

Взаимодействия: Миорелаксацията ефект на пипекуроний се потенцира от инхалационни анестетици, венозни анестетици, фенитоин, високи дози локални анестетици, някои АБС (аминокликозиди, полимиксини, имидазол, метронидазол), диуретици, алфа-блокери, бета-блокери, тиамин, МАОИ, гванетидин*, протамин, калциеви антагонисти, магнезиеви соли, повечето антиахикардни ААЛ (хинидин, лидокаин). Деполяризиращите миорелаксанти (напр. суксаметоний) отслабват действието на конкурентните миорелаксанти.

Нежелани реакции: С *честотата от 1 до 10%* (главно при пациенти, третиран с халотан* или фентанил) – хипотензия, брадикардия; с *честотата под 1%* – предсърдно трептене, миокардна исхемия, тромбоза, хипертензия, камерни екстрасистоли; депресия; хипогликемия, хипокалиемия; мускулна атрофия; анурия; дихателна депресия, диспнея. Пипекуроният не е хистаминолибератор и алергични НЛР (предимно уртикария) са възможни в много редки случаи. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към пипекуроний и/или бромиди.

ROCURONIUM BROMIDE – INN (АТС код: M03AC09)

● **Esmeron**[®] (NV Organon) – инжекционен разтвор 10% във флакони, съдържащи съответно 25 mg/2.5 ml (оп. 10 бр.), 50 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 100 mg/10 ml (оп. 10 бр.) и 250 mg/25 ml (оп. 4 бр.). Съхранява се при температура от 2 до 8 °C,

на тъмно. ▼ Рокуроният има $t_{1/2}$ 97 min и Vd 0,23l/kg. Плазменият му клирънс е 3,9 ml/kg. Не се метаболизира. Екскретира се с урината и жлъчката. При чернодробни заболявания $t_{1/2}$ се удължава до 225 min. ▲ Рокуроният е бързо действащ, интермедиярен недеполяризиращ (конкурентен) нервно-мускулен блоккер.

Показания: За улесняване на ендотрахеалната интубация и релаксация на скелетната мускулатура по време на хирургически операции.

Приложение: Ⓣ Рокуроният се въвежда i.v. – bolus или инфузионно. След отварянето на ампулата разтворът трябва да се употреби незабавно. Миорелаксацията се мониторира по отговора при стимулация на улнарния нерв на палеца. Прилагането на рокурониум изисква апаратно дишане. Действието на миорелаксанта се антагонизира от галантамин и други антихолинестеразни средства. За провеждане на ендотрахеална интубация на възрастни i.v. се инжектират 0,6 mg/kg рокуроний. ПД е 0,15 mg/kg. При необходимост от продължителна миорелаксия ПД е 0,075–0,1 mg/kg. Ⓢ При деца се приготвя работен разтвор с концентрация 5 mg/ml. На деца до 12 мес. рокуроният се инжектира в доза 0,3 mg/kg i.v., а над 1 г. – 0,6 mg/kg i.v. ПД е 0,1 mg/kg i.v.

Взаимодействия: Доказана е *in vitro* несъвместимост при едновременно въвеждане на рокуроний с диазепам, ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон, хидрокортизон), еритромицин*, ванкомицин, цефазолин, амоксицилин, амфотерицин. Халогенираните общи анестетици, аминоксидите, полипептидни антибиотици, диуретиците и бета-блоккерите засилват ефекта на рокурония.

Нежелани реакции: Локален сърбеж и еритем, хипотензия, тахикардия, обриви; рядко – анафилактични реакции (свързани с хистаминолиберация). **Противопоказания:** Анамnestични данни за алергични реакции към конкурентни нервно-мускулни блоккери, тежки УЧФ, БН, СН.

М03АХ Други периферно действащи миорелаксанти, без нервно-мускулни блоккери

БОТОХ® (АТС код: М03АХ01) (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – лиофилизиран прах за приготвяне на инжекционен разтвор, съдържащ ботулинов токсин тип А съответно 50, 100 или 200 алерган единици/флакон (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). ▲ Ботулиновият токсин тип А *блокира екзоцитозата на АСh* от пресинаптичните холинергични нервни окончания. Клиничният отговор се проявява 5 до 6 седмици след инжектиране на продукта. Възстановяването след интрамускулно инжектиране на Ботокс настъпва обикновено до 12 седмици след последната апликация. След интрадермално приложение, при което таргет са потните жлези, терапевтичният ефект обикновено продължава около 7.5 мес. след първата инжекция при пациенти, третирани с 50 алерган единици/аксила. При интрадетрузорно инжектиране Ботокс въздейства върху еферентните пътища на детрузорната активност като потиска ацетилхолиновата екзоцитоза. Освен това той може да потисне аферентните невротрансмитери и сетивните нервни пътища.

Показания: (1) *Неврологични нарушения* – огнищна спастичност, свързана с динамичен деформитет тип "конско стъпало" при амбулаторни пациенти с ДЦП на възраст ≥ 2 г.; огнищна спастичност на китката и ръката или на глезена при възрастни след мозъчен инсулт; блефароспазъм, хемифациален спазъм и свързана огнищна дисстония; спастичен тортиколис; облекчаване на симптоми при възрастни с хронична мигрена (главоболие ≥ 15 дни на месец, от които ≤ 8 дни мигренозно) в случай на неадекватен клиничен отговор или при непоносимост към лекарства за профилактика на мигрена. (2) *Нарушения на пикочния мехур* – идиопатичен свръхактивен пикочен мехур със симптоми на incontinentia urinae, позиви и честотата на уриниране при възрастни с неадекватен отговор или непоносимост към М-холинолитици; уринарна инконтиненция при възрастни с неврогенна свръхактивност на детрузора в резултат на неврогенен пикочен мехур поради субцвервикална травма на гръбначния мозък или МС. (3) *Нарушения на кожата и нейните придатъци* – персистираща тежка първична хиперхидроза на аксилите, резистентна на локална терапия.

Приложение: Ботокс трябва да се разтваря само в стерилен физиологичен разтвор, като подходящото количество разредител се изтегли в спринцовка. Продуктът се използва еднократно и неизползваният разтвор се изхвърля. Необходимо е да се спазват подробните указания на производителя (Allergan Pharmaceuticals Ireland) за правилното дозиране и техника на приложение на продукта при различни показания и възрастови групи.

Нежелани реакции (в повечето случаи с транзитен характер): Слабост на съседните мускули и/или на мускули, отдалечени от мястото на инжектиране; локализирана болка, парестезия, хипостезия, оток, еритем, инфекция, кървене в областта на инжектиране; преходна симптоматична хипотония и синкоп; грипоподобен синдром. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, наличие на инфекции в предлаганото място за инжектиране, уроинфекция (при необходимост от интредетрузорна апликация).

DYSPORT® (АТС код: М03АХ01) (Ipsen Biopharm Ltd) – лиофилизирана прахообразна субстанция от 300 и 500 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклени флакони с обем 3 ml (оп. по 1 и 2 бр.). *Съхранява се* при температура от 2 до 8 °С. ▼ Dysport е биопродукт, съдържащ 500 U токсин-хемаглутининов комплекс, получен от *Clostridium botulinum* тип А. Една единица (1 U) е равна на интраперитонеалната LD₅₀ за бели мишки. Dysport отначало бързо и активно се свързва с пресинаптичната мембрана на нервно-мускулните синапси. Нарушава калций-зависимите механизми на ацетилхолиновата екзоцитоза и потиска освобождаването на АСh, като предизвиква пареза. Тя на свой ред *вероятно стимулира процеса на възстановяване на нервно-мускулното провеждане*, което настъпва постепенно с развитие на нови нервни окончания и осъществяване на техния контакт със сарколемата. Възстановителният процес при експериментални животни продължава около 6 до 8 седмици.

Показания: Като допълнение към физиотерапия за намаляване на спастичността на горен крайник след мозъчен инсулт при възрастни, при които с намаляване на спастичността се очаква да се получи значително подобрение; динамична деформация на стъпалото при амбулаторни пациенти на две или повече години с ДЦП (само в

специализирани болнични центрове); спастичен тортиколис, блефароспазъм, лицев хемиспазъм или аксиларна хиперхидроза при възрастни.

Приложение: Използват се стерилни игли № 23 или 25. Ⓣ *Спазъм на ръката при възрастни.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Препоръчва се лечението да започне с ЕД 1000 U мускулно през интервали от 12 или 16 седмици. Dysport се инжектира в 5 различни мускула, като ЕД от 1000 U се разпределя по следния начин: ВВ (m. biceps brachii) – 300 до 400 U, FDP (m. flexor digitorum profundum) – 150 U, FDS (m. flexor digitorum superficialis) – 150 до 250 U, FCU (m. flexor carpi ulnaris) – 150 U и FCR (m. flexor carpi radialis) – 150 U. Местата за i.m. инжектиране трябва да бъдат избрани от стандартните места за локализация при електромиография. Всички мускули с изключение на ВВ се инжектират на едно място, докато ВВ трябва да се инжектира на две места. Началната ЕД трябва да се намали при пациенти, чиито избрани мускули са малки и слаби (в този случай ВВ не трябва да се инжектира), както и на пациенти, на които са предписани много приложения. Ⓢ *Спастичност при ДЦП.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Започва се с ЕД 20 U/kg, инжектирана по равно в двата прасеца. Ако е засегнат само единия прасец, се използва два пъти по-малка ЕД (10 U/kg). Инжекциите се повтарят през 12 или 16 седмици в същата ЕД. В зависимост от клиничния отговор дозата може да се повиши до 30 U/kg. МЕД е 1000 U. Dysport се инжектира най-често в m. gastrocnemius, но е възможно и в m. soleus или m. tibialis posterior. Ⓣ *Спастичен тортиколис при ПНВ.* Dysport се разтваря с 1 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 500 U/1 ml. Препоръчителната начална ЕД е 500 U. Тя се разделя и въвежда в двата или трите най-активни мускула на врата. При *ротационен тортиколис* ЕД от 500 U се разпределя чрез инжектиране на 350 U в m. splenius capitis (ипсилатерално на посоката на въртене на глава/шия) и 150 U в m. sternocleidonastoides (контралатерално на страната на ротация). В посочената ЕД Dysport се инжектира през 12-седмични интервали. Ⓢ *При лечение на аксиларна хиперхидроза* Dysport се разтваря с 2,5 ml стерилен физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 200 U/1 ml. Dysport се инжектира интрадермално на 10 предварително определени места за всяка аксила. Разстоянието между две точки на инжектиране не трябва да е по-голямо от 2,5 cm. Максималният ефект се проявява в рамките на две седмици. При повече от случаите еднократното инжектиране на 100 U Dysport във всяка аксила потиска потната секреция за около 48 седмици.

Нежелани реакции: Невралгична амиотрофия, сърбеж, кожни обриви, обща слабост, грипоподобни симптоми, болка със или без посиняване в областта на инжектиране, дисфагия, диария, инконтиненция. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към който и да е компонент на Dysport.

VISTABEL® (АТС код: M03AX01) (Allergan Pharmaceuticals Ireland) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ ботулинов невротоксин тип А 50 алерган U в стъклен флакон (оп. 1 бр.).

Показания: За *временно подобряване* на умерено до силно изразени *вертикални бръчки между веждите*, които се виждат при намръщване при възрастни под 65 г. (ако изразеността на тези бръчки има важно психологическо въздействие върху пациента).

Приложение: След добавяне на 1,25 ml физиологичен разтвор във флакона се получават разтвор с концентрация 4 allergan U/0,1 ml („Allergan“ двата от наименованието на фирмата). Вистабел трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация и опит. Продуктът се използва само за един сеанс от инжекция (и) на пациент. Неизползваният продукт се изхвърля по съответен начин. Вистабел *не трябва да бъде инжектиран в кръвоносен съд*. Препоръчителният инжекционен обем е 0,1 ml мускулно. Той се инжектира в тази доза на *пет места*: 2 инжекции в m. corrugator на двете вежди и 1 инжекция в m. procerus до сумарна доза 20 allergan U.

Противопоказания: Свръхчувствителност към ботулиновия невротоксин, myasthenia gravis, синдром на Ламбърт-Итън, наличие на инфекции в местата за инжектиране.

XEOMIN LD (АТС код: M03AX01)

● **Xeomin® 50 LD₅₀** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 50 LD₅₀ единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* във флакони (оп. по 2, 3 и 6 бр.). ● **Xeomin® 100 LD₅₀** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор, съдържащ 100 LD₅₀ единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* във флакони (оп. по 2, 3 и 6 бр.). ● **Xeomin®** (Merz Pharmaceuticals GmbH) – прах за инжекционен разтвор във флакони, съдържащ 200 единици невротоксин тип А от *Clostridium botulinum* (оп. по 1, 2, 3 и 6 бр.). Показан за симптоматична локална интрамускулна терапия на блефароспазъм, спастичен тортиколис и спастичност на ръцете след инсулт при възрастни.

M03B Централно действащи миорелаксанти

M03BX Други централно действащи миорелаксанти

BACLOFEN – INN (АТС код: M03BX01)

● **Baclofen Polpharma®** (Pharmaceuticals Works Polpharma S.A.) – таблетки по 10 и 25 mg (оп. 50 бр.). ▲ Представлява производно на ГАМК (GABA). Агонист е на пресинаптичните GABA_B-рецептори, поради което *блокира пресинаптичния калциев инфлукс*. Инхибира моно- и полисинаптичните спинални рефлексии. *Понижава патологично повишения тонус на паравертебралните мускули*, намалява ригидността и премахва болката.

Показания: МС, гръбначномозъчни увреждания от различно естество (sclerosis lateralis amyotrophica, paraplegia traumatica, syringomyelia, myelitis transversalis), придружен от спастично повишен мускулен тонус и спиналгия, ДЦП.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L2.

Приложение: (1) При *възрастни* обикновено терапията стартира с 5 mg/8 h орално *по време на хранене*. През три дни ДД се увеличава с 5 mg до достигане на оптимален ефект, за който в повечето случаи се изисква ДД от 30 до 75 mg. МДД баклофен *а възрастни* е 100 mg. При ПНВ дозата трябва да се повишава с особено голямо внимание поради висок риск от проява на НЛР. При болни в УБФ баклофен се прилага обикновено в ДД 5 mg. (2) При *деца* се започва с много ниска ДД (≈ 0.3 mg/kg), разделена най-често в четири ЕД. След това постепенно през 3–5 дни ДД се повишава до достигане на индивидуалната оптимална доза, която варира от 0.75 до 2 mg/kg/24 h, разделена в 4 ЕД. МДД баклофен *за деца под 8 г.* е 40 mg, *а за деца над 8 г.* е 60 mg. Лечението с този продукт се спира постепенно.

Взаимодействия: Баклофен потенцира действието на хипнотици, анксиолитици, морфиномиметици, алкохол. ТЦА може да потенцират действието на баклофен и да доведат до значително отслабване на мускулния тонус. Комедикацията с АХЛ потенцира тяхния ефект. Баклофен отслабва ефекта на АЕЛ.

Нежелани реакции: Замайност, седация, сомнолентност, нарушена концентрация на вниманието, състояние на объркване, тремор, атаксия, депресия, мускулни крампи, миалгия, потискане на дихателната функция, понижаване на сърдечния дебит, нистагъм, ксеростомия, понякога хиперхидроза, нарушения в акомодацията, еректилна дисфункция, *retentio urinae* (при ДХП), гадене, повръщане, диария, полиурия, парестезии по крайниците, рядко – еуфория и/или халюцинации (при внезапно спиране на лечението главно при болни със смущения в мозъчното кръвоснабдяване или при пациенти, приемащи леводопа-съдържащи лекарства). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към баклофен, пептична язва, белодробна недостатъчност, епилепсия, миастения.

TETRAZEPAM – INN (АТС код: M03BX07)

● **Tetrazepam – MIP®** (Cherphasaar GmbH) – таблетки 50 mg (оп. по 10, 20 и 50 бр.). ▲ Тетразепам е бензодиазепиново производно с $t_{1/2}$ 20 h. Активира пресинаптичното задържане в ЦНС, повлиявайки GABA-ергичните синапси. Има значителен бързо проявяващ се централен миорелаксиращ ефект и сравнително по-слаб анксиолитичен (психоседативен ефект).

Показания: Ефективен е при *мускулни контрактури*, свързани с цервикалгия, лумбаго, ишиас, спортни и други травми; спастични състояния на скелетната мускулатура, предизвикани от интрацеребрални лезии на пирамидните пътища (напр. след инсулт, тумори, травми), МС, спинални лезии.

Приложение: Предписва се *орално* в продължение на 2–12 мес. Обикновено се назначава по 50 до 200 mg/24 h. ДД се приема *еднократно вечер*. МДД е 400 mg. Лечението се прекратява чрез постепенно намаляване на ДД.

Нежелани реакции: Отслабване на вниманието, сомнолентност през първите седмици на лечението и при повишаване на ДД; потенциране действието на средства, потискащи ЦНС (вкл. алкохол); рядко – кожни обриви.

TIZANIDINE – INN (АТС код: M03BX02)

● **Musant®** (Actavis Group PTC ehf.) – таблетки 2 mg (оп. по 28, 30, 90, 100 и 120 бр.). ● **Tizanidine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 15, 20, 30, 50, 100, 120 и 500 бр.). ▲ *Стимулира пресинаптичните α_2 -рецептори в гръбначния мозък и инхибира екзоцитозта на възбудно действащи аминокиселини.*

Показания: Спастични прояви, свързани с МС или гръбначно мозъчно увреждане.

Приложение: Тизанидин се прилага орално в доза 2 mg, която се увеличава с по 2 mg през интервали не по-малки от 3 или 4 дни. МЕД е 12 mg. Оптималната ДД обикновено варира от 12 до 24 mg, разделена в 3 до 4. МДД е 36 mg. При необходимост от прекратяване на лечението ДД се понижава постепенно.

Противопоказания: Значително УЧФ и едновременна терапия със силни инхибитори на CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин).

TOLPERIZONE – INN (АТС код: M03BX04)

● **Mydocalm®** (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▲ Избирателно потиска импулсите, преминаващи по каудалната част на ретикуларната формация и *понижава патологично повишения тонус на скелетната мускулатура*. Проявява още директен съдоразширяващ ефект.

Показания: Симптоматична терапия на спастичност след мозъчен инсулт при възрастни.

Приложение: *Орално* се назначава по 50–100 mg 2–3 пъти дневно. МДД 450 mg. След получаване на терапевтичен ефект се продължава с по-ниски дози. Терапията с мидокалм се спира постепенно.

Нежелани реакции: Мускулна слабост, астения, главоболие, нарушения на съня, сънливост, хипотония, анорексия, гадене, повръщане, болки в коремата област; редки – обриви, алергичен дерматит, хиперхидроза, сърбеж, епистаксис, тахикардия, хипербилирубинемия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, *myasthenia gravis*, бременност, кърмене.

M03C Директно действащи миорелаксанти

M03CA Дантролен и производни

DANTROLENE – INN (АТС код: M03CA01)

● **Dantrium*** (USA) – прахообразна субстанция 20 mg; капсули по 25, 50 и 100 mg. ▲ Дантролен действа директно върху скелетните мускули като потиска освобождаването на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум. По този начин се предотвратява активирането на острият катаболитни процеси, свързани с малигнената хипертермия, вкл. малигнен невролептичен синдром.

Показания: Малигнена хипертермия, наблюдавана понякога (по-често при лица с миопатии) при анестезия с мощни въгледородни инхалационни анестетици (халотан*, енфлуран*, изофлуран, севофлуран) и суксаметоний; малигнен невролептичен синдром; контрактури на скелетната мускулатура, свързани с увреждане на главния или гръбначния мозък; МС; ДЦП.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: (1) С профилактична цел на деца и възрастни дантролен се прилага орално в ДД от 4 до 8 mg/kg, разделени на 4 ЕД. Предоперативната профилактика започва 24–48 h преди оперативното лечение, като последната доза се приема 3 до 4 h преди самата операция. (2) При *малигнената хипертермия* (която вероятно е генетично детерминирана) настъпва внезапно ексцесивно освобождаване на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум, последвано от контракция на скелетните мускули, рабдомиолиза (разграждане на скелетни мускули, свързано с уринна екскреция на миоглобин) и състояние на свръхповишен метаболизъм. Кислородната консумация нараства до три пъти в сравнение с нормата и т.т. се повишава с 1 °C/5 min, като може да достигне ≥43 °C. В такива случаи Dantrolene се въвежда венозно (1 mg/kg/10 min; сумарната максимална доза е 10 mg/kg). ED₅₀ е 2,5 mg/kg i.v. След това се преминава на р.о. терапия. Използват се още допаминови агонисти (напр. Bromocriptine), рехидратация и седация с бензодиазепини. При ДЦП дантролен редуцира спастичността на скелетните мускули. В този случай обикновено е започва с доза 1 mg/kg/24 h, разделена в два приема. МДД за деца с ДЦП е 12 mg/kg/24 h. Тя се достига чрез постепенно повишаване на ДД през 7-дневни интервали.

Нежелани реакции: Сънливост, замаяност, умора, кожни обриви, лека диария, гадене, повръщане, мускулна слабост, перикардит, главоболие, деперсия, зрителни нарушения, дихателна депресия, гърчове, хепатит.

Противопоказания: Активен хепатит, свръхчувствителност към дантролен.

M04 АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА

M04A Антиподагрозни лекарства

☞ Под влияние на ензима *ксантиноксидаза* пурините се окисляват през хипоксантин и ксантин до пикочна киселина, която е слабо разтворима и при развитие на *подагра* се отлага в тъканите под форма на кристален мононатриев урат. За разлика от животните човек няма уриказата, окисляваща пикочната киселина до добре разтворимия алантоин. При ниски температури разтворимостта на мононатриевия урат значително отслабва и той може да изкристализира лесно в ушните миди, пръстите на краката и ръцете. Уратите изкристализират още в бъбречния паренхим (уратна нефролитиаза), в ставите, периартикуларните тъкани и подкожната тъкан, където при *хроничната форма* на заболяването се образуват депа, наречени тофи. При подагра трябва да се избягват лекарства (тиазидни диуретици, ацетилсалицилова киселина в ниски дози, меркаптопурин, пиазинамид*) и храни (богати на животински белтъци), които могат да влошат нейното развитие. Кофеин-съдържащите напитки (кафе, кола, чай) не влошават хода на подаграта.

M04AA Лекарства, инхибиращи образуването на пикочна киселина (урикостатици)

ALLOPURINOL – INN (АТС код: M04AA01)

● **Aldagra**[®] ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – таблетки по 100, 200 и 300 mg (оп. по 20, 28, 30, 50 и 60 бр.).
● **Lodiric**[®] (Sandoz d.d.) – таблетки по 100 и 300 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Milurit**[®] (Egis Pharmaceuticals PLC) – таблетки 100 mg (оп. 50 бр.). ▲ *Потиска ксантиноксидазата*. Блокира разграждането на ксантина и хипоксантина до пикочна киселина. При хронична подагра може да подобри нарушения баланс на пикочна киселина, а при засилен клетъчен разпад в резултат на цитостатична терапия алопуринолът поддържа серумното ниво на пикочната киселина на ниски стойности.

Показания: Хронична подагра, вторична хиперурикемия (напр. при цитостатична терапия) и уратна литиаза.

Рискова категория за бременност: С.

Рискова категория за кърмене: L3/L4.

Приложение: Предписва се *орално след хранене* от 50 до 100 mg 2–4 пъти на ден. При БН дозировката на препаратите се определя в зависимост от КК. По време на лечението се приемат поне 2 литра течности на ден.

Нежелани реакции: Повръщане, коремни колики, кожен еритем, преходно повишаване плазмените нива на алкалната фосфатаза и на трансминазите; по-рядко – интерстициален нефрит и хепатит; изключително рядко – ангиоимунобластна лимфаденопатия, тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, артралгия, хиперпирексия, атаксия, световъртеж, главоболие, сънливост, депресия, зрителни нарушения, катаракта, стоматит, импотенция, алопеция, хиперлипидемия, АХ, гинекомастия, хематурия, уремия. По време на лечение с алопуринол се препоръчва приемане най-малко на 2000 ml/24 h течности и контролиране на диурезата. **Противопоказания:** Бъбречна и ЧН.

FEBUXOSTAT – INN (АТС код: M04AA03)

● **Adenuric**[®] (Ipsen Manufacturing Irland Ltd.) – филмирани таблетки по 80 и 120 mg (оп. по 28 бр.). ▲ *Потиска реабсорбцията на пикочна киселина в бъбречните тубули*. Освен това намалява синтеза на пурини. Проявява хипоурикемичен и урикозуричен ефект.

Показания: Подагра и хиперурикемия (латентна, първична, вторична).

Приложение: Лечението започва с 80 или 120 mg един път на ден, със или без храна.

Нежелани реакции: Кожни обриви и диария, изискващи спиране на лечението; гадене, понижен апетит, замаяност, сънливост, главоболие, загуба на либидо, еректилна дисфункция, ксеростомия, инфекции на ГДП, ритмни нарушения, холелитиаза. **Противопоказания:** Нефролитиаза, хиперуриемия >700 mg/24 h; подагра, свързана със заболяване на кръвта; КК <20 ml/min; бременност, лактация, деца.

M04AB Лекарства, засилващи уратната уринна екскреция (урикозурици)

LESINURAD – INN (АТС код: M04AB05)

● **Zurampic®** (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки 200 mg (оп. по 10, 28, 30 и 100 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Инхибира реабсорбцията на пикочна киселина в бъбречните тубули. посредством селективно блокиране на URAT1 транспортера.

Показания: В комбинация с ксантин-оксидазен инхибитор лезинурад е показан за допълващо лечение на хиперуриемия при *възрастни с подагра* (със или без туфи), които не са достигнали таргетни серумни нива на пикочна киселина при монотерапия с инхибитор на ксантиоксидазата.

Приложение: По 200 mg на ден в 1 орален прием. Тази е и МДД лезинурад. Не е необходима корекция на ДД при умерено УБФ (или УЧФ).

Нежелани реакции: Грипоподобни симптоми, дехидратация, главоболие, ГЕРБ, БН, хиперкреатининемия, нефролитиаза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, болни с тумуролитичен синдром, КК < 30 ml/min, болни на диализа или след бъбречна трансплантация.

PROBENECID* – INN (АТС код: M04AB01) – таблетки 500 mg. ▼ Има бърза и пълна резорбция в СЧТ и $t_{1/2}$ от 6 до 12 h. ▲ Пробенецид инхибира напълно реабсорбцията на пикочна киселина в проксималните бъбречни тубули, засилва нейната уринна екскреция и понижава плазмените ѝ нива. Той овладява анионния екскреционен механизъм и 2 h след приложението му плазмените концентрации на β -лактамите се повишават поради инхибиция на тубулната им екскреция.

Показания: За хронична терапия на подагра и за удължаване бактерицидния ефект на β -лактамите при лечение на невросифилис, инфекции на малкия таз и гонорея.

Рискова категория за бременност: В

Приложение: На подагрични пациенти с хиперуриемия се предписват 250 mg пробенецид 2 пъти на ден в продължение на 7 дни, след което може да се продължи по апробирани схеми. За повишаване плазмените нива на пеницилините и цефалоспориите се приема по 250 mg/6 h. При гонорея се приема 1 g пробенецид 30 min преди инжектиране на бензилпеницилин или ампицилин или преди приемане на амоксицилин. При инфекции на малкия таз се инжектират i.m. 2 g цефокситин и веднага еднократно се приема пробенецид в доза 1 g.

Нежелани реакции: Повръщане, гингивит, левкопения, анемия (хемолитична, апластична), чернодробна некроза и уратна нефропатия (вкл. нефролитиаза).

SULFINPYRAZONE – INN (АТС код: M04AB02) – таблетки 100 mg (оп. 100 бр.); филм-таблетки 200 mg (оп. 20 бр.). ▼ Има орална бионаличност 85% и $t_{1/2}$ 2–4 h. Метаболизира се частично в черния дроб. Излъчва се с урината и фекалиите под формата на *метаболити* и 40% от приложената доза – в непроменен вид. ▲ Сулфинпиразон е производно на урикозуричен метаболит на фенилбутазона (НСПВЛ). Притежава урикозурично и антиагрегантно действие. Засилва излъчването на пикочна киселина чрез инхибиране тубулната реабсорбция на урати. Урикозуричният му ефект продължава около 10 h. Антиагрегантният ефект на сулфинпиразон се дължи на инхибиране синтеза на тромбоксани.

Показания: Подагра.

Рискова категория за бременността: С.

Приложение: Лечението започва с 50 mg сулфинпиразон 2 пъти дневно. ДД постепенно се повишава до 300–400 mg. Тя се разделя на 3–4 приема.

Взаимодействия: Сулфинпиразон измества СУП, фенитоина и сулфонамидите от плазмените албумини. Инхибира микрозомалните чернодробни ензими и повишава плазмените концентрации на кумариновите антикоагуланти и фенитоина. Потиска тубулната екскреция на пеницилини и салицилати и повишава плазмените им концентрации. При едновременно прилагане със салицилати се намалява урикозуричното действие на сулфинпиразона, като при това нараства улцерогенното действие на салицилатите, респ. хеморагичния риск.

Нежелани реакции: Гадене, повръщане, диария, епигастралгия; по-рядко – СЧ кръвоизливи; кожни обриви, левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия; остра БН. **Противопоказания:** Остри подагрозни пристъпи; язвена болест; тежки УБФ и УЧФ; порфирия; хеморагична диатеза; повишена чувствителност към сулфинпиразон или фенилбутазон*; анамнестични данни за аспиринова астма.

M04AC Антиподагрозни лекарства, неповлияващи уратния метаболизъм

COLCHICINE – INN (АТС код: M04AC01)

● **Colchicum-Dispert®** (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH) – филм-таблетки 0.5 mg (оп. 25 бр.).
● **Colchimax®** (ELC Group s.r.o.) – филм-таблетки 0.5 mg (оп. по 20, 28, 50, 30, 50 и 60 бр.). ▼ Колхицин има бърза чревна резорбция, t_{max} 2 h, $t_{1/2}$ 4 h, СПП 32% и ентерохепатален кръговрат, допринасящ за неговата СЧ токсичност. Кумулира значително в съединителната тъкан, черния дроб, бъбреците и слезката. Има $t_{1/2}$ 4 h. Метаболизира се частично в черния дроб чрез деацетиране. Излъчва се предимно с жлъчката и около 20% – с урината. ▲ Колхицин се свързва необратимо с димерите на вътреклетъчния белтък тубулин като по този механизъм той инхибира неговата полимеризация и

формирането на микротубули на левкоцитите. Потиска фагоцитозата на уратните кристали и отслабва възпалителната реакция. Инхибира също биосинтеза на левкотриен В₄. Има антиподагрозен и противовъзпалителен ефект.

Показания: За купиране на острия подагрозен пристъп и профилактика на подагрозен артрит; левкоцитоклазичен васкулит; болест на Bechet; синдром на Sweet; pyoderma gangrenosum; склеродермия; асептични пустулози.

Рискова категория за бременност: D.

Рискова категория за кърмене: L4.

Приложение: При остър подагрозен пристъп колхицин се предписва в начална доза 1 mg, след което през 2–3 h се приема по 0.5 mg, докато болката отзвучи или се появи диария и повръщане. За профилактика на подагрозен артрит колхицин се прилага в ДД 1 mg в 1 прием (вечер) или по 0,5–1,5 mg през ден. Курсът на лечение е 3 мес. Колхицин може да се приема едновременно с алопуринол. При левкоцитоклазичен васкулит, болест на Bechet, синдром на Sweet, pyoderma gangrenosum, склеродермия и асептични пустулози колхицин се прилага в доза 0.5–0.6 mg 2 пъти дневно. При продължителна колхицинова терапия е необходимо периодично мониториране ПКК.

Нежелани реакции: Диария, гадене, повръщане, болки в корема; уртикария, кожни обриви; при продължително прилагане – алопеция, левкопения, агранулоцитоза, неутропения, тромбоцитопения, периферни неврити, миопатия, азооспермия. При остра интоксикация с колхицин (ДД > 10 mg) се наблюдава пареща болка в гърлото, повръщане, болки в корема, диария (понякога с примеси на кръв), тахипнея, левкоцитоза, олигурия, хематурия, остра БН. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към колхицин и колхамин, бременност, тежка бъбречна и ЧН.

M05 ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

M05B Лекарства, повлияващи структурата и минерализацията на костите

M05BA Бифосфонати

ALENDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA04)

● **Alendronat Actavis**[®] (Actavis Nordic A/S) – таблетки 70 mg (оп. по 2, 4, 8, 12, 30 и 40 бр.). ● **Alendronic acid Aurobindo**[®] (Aurobindo Pharma Ltd) – таблетки 70 mg (оп. по 2, 4 и 12 бр.). ● **Bonasol once weekly**^{*} (Xeolas Pharmaceuticals Ltd) – перорален разтвор 70 mg/100 ml в бутилки (оп. по 1, 2, 4 и 12 бр.). ● **Forosa**[®] (Sandoz GmbH) – филм-таблетки 70 mg (оп. по 2, 4, 6, 8 и 12 бр.). ● **Fosamax OW**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – таблетки 70 mg (оп. по 2 и 4 бр.). ● **Fosunate**[®] („Чайкафарма“ АД) – филмирани таблетки 70 mg (оп. 4 бр.). ● **Instrel**[®] (Netapharm Azneimittel GmbH) – таблетки 70 mg (оп. по 4, 12, 24 и 28 бр.). ● **Lindron**^{*} (KRKA, d.d. Novo Mesto) – таблетки 10 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Steovess**[®] (Takeda GmbH) – ефервесцентни таблетки 70 mg (оп. по 4, 12 и 24 бр.). ● **Tevanate**[®] (Тева Фармасютикълз България ЕООД) – таблетки 70 mg (оп. по 4, 8, 12 и 40 бр.). ▲ Алендроновата киселина потиска костната резорбция чрез намаляване активността на остеокластите. В резултат образуването на костна тъкан започва временно да превишава резорбцията и се постига умерено увеличаване на костната маса и плътност.

Показания: Постклимактерична остеопороза, болест на Пейджет, хиперкалциемия при малигнени тумори, фармакогенна остеопороза.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: Приема се орално в доза 70 mg/7 дни. Приемането на таблетката се осъществява ≥ 30 min преди първото приемане на храна за съответния ден, ≥ 200 ml с обикновена (чешмяна) вода в изправено положение на пациента. Други течности (вкл. минерална вода, кафе, чай или сок), храната и някои лекарства намаляват чревната абсорбция на бифосфонати. Когато лечението се провежда Lindron, той се приема при същите изисквания, но в доза 10 mg на всеки ден. Необходимостта от по-нататъшно лечение с алендронат се преценява въз основа на ползите и рисковете от неговото приложение особено след употреба ≥ 5 г. Не се прилага на пациенти, които не могат да останат в изправено или седнало положение в продължение на 30 min.

Взаимодействия: При едновременно приемане на алендроновата киселина с храни и/или лекарства, съдържащи Ca²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺ и други двувалентни катиони се образуват нерезорбируеми комплекси, намаляващи оралната бионаличност на препарата. Това може да се предотврати, ако интервалът между приема на алендронат и приемането на посочените лекарства и храни е 2–3 h.

Нежелани реакции: Епигастралгия, еритем, кожни обриви, миалгия, по-рядко – констипация/диария, метеоризъм, дисфагия, язви на хранопровода; главоболие, асимптоматична хипокалциемия, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Хипокалциемия; свръхчувствителност към алендронат; тежки УЧФ, КК < 35 ml/min, развитие на склерит. Не се препоръчва прилагане на препарата на деца и по време на бременност и лактация.

CLODRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA02)

● **Bonefos**[®] (Bayer Schering Pharma OY) – концентрат за i.v. инфузия 300 mg/5 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.). ● **Ostac**[®] (Рош България ЕООД) – филм-таблетки 520 mg (оп. 30 бр.); концентрат за i.v. инфузия в ампули 300 mg/10 ml (оп. 5 бр.). ▲ Клодроновата киселина потиска активността на остеокластите и инхибира костната резорбция.

Показания: Остеолиза и хиперкалциемия при малигнени тумори, вкл. при метастази.

Приложение: *Венозно капково* се въвежда от 3 до 5 mg/kg/24 h в продължение на 3 до 5 дни. *Орално* се назначава в ДД от 1,6 до 3,2 g в продължение на няколко месеца до 2 г. ДД от 1,6 g трябва да се приема еднократно, сутрин на гладно с чаша вода. Ако има втори прием, той трябва да е между храненията, повече от 2 h след или 30 min преди хранене.

Нежелани реакции: Гадене, остра БН (при bolus i.v. апликация). **Противопоказания:** Нарушена БФ, развитие на склерит.

IBANDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA06)

● **Baxogar**[®] (Pharmathen S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Bonefurbit**[®] (Laboratorios Liconsa S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Bonviva**[®] (Рош България ЕООД) – филм-таблетки с депо-ефект 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.) и 2,5 mg (оп. по 28 и 84 бр.); разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1, 2 и 4 бр.). ● **Etanorden**[®] (Gedeon Richter PLC) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Ibandronic acid Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 2 mg/2 ml в стълен флакон (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 3 mg/3 ml (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Ibandronic acid Mylan**[®] (Generics Ltd.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 6 и 12 бр.). ● **Ibandronic acid Sandoz**[®] (Sandoz d.d.) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1, 2, 4 и 5 бр.) и концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). ● **Ibandronic acid Stada**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 6, 9 и 12 бр.). ● **Ibandronic acid Synthron**[®] (Synthon BV) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 7, 10 и 14 бр.). ● **Ibandronic acid Teva**^{*} (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1 бр.) и концентрат за инфузионен разтвор 2 mg/2 ml (оп. по 1 бр.) и 6 mg/6 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Ibodria**[®] (Чайкафарма АД) – концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml в стълен флакон (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки 3 mg/3 ml (оп. 1 бр.). ● **Ivadrone**[®] (Софарма АД) – инжекционен разтвор 3 mg/3 ml (оп. по 1 и 4 бр.); филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Kefort**[®] (Laboratorios Linconsa, S.A.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Licobondrat**[®] (Фармаконс АД) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Osbonelle**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 и 30 бр.). ● **Ossica**[®] (Gedeon Richter PLC) – разтвор за инжекции 3 mg/3 ml (оп. по 1 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/6 ml (оп. по 1 и 5 бр.); филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ● **Quodixor**[®] (Alvogen IPCo S.àr.l.) – филмирани таблетки 150 mg (оп. по 1 и 3 бр.). ▼ МПК от 246 ng/ml се измерва след еднократна венозна инжекция на 2 mg ибандронова киселина и 328 ng/ml – след еднократна двучасова инфузия на 6 mg. Ибандроновата киселина се отличава с висок афинитет към костната тъкан. Има СПП 85–87%. Тя се екскретира непроменена с урината. ▲ Потиска активността на остеокластите и предизвиква прогресивно натрупването на костната маса. Понижава честотата на фрактурите при жени в постменопаузата.

Показания: Тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без костни метастази; профилактика и лечение на остеопороза при жени в постменопауза.

Приложение: (1) За профилактика и лечение на остеопороза при жени в постменопауза препоръчаната доза е 150 mg месечно. Филм-таблетката се према сутрин след гладуване през нощта поне 6 h и 1 h преди първия прием за деня на храна или някаква напитка (с изключение на вода), респ. 1 h преди приемане на друго лекарство или ХД (вкл. калциев препарат). Таблетката се поглъща цяла с около 250 ml чиста вода в седнало или изправено положение на тялото, като пациентката не трябва да ляга в следващите 60 min. Таблетката не трябва да се дъвче или смуче поради възможност от орофарингеално разязвяване. *Чистата вода (не минералната) е единствената течност*, която може да се приема с ибандронова киселина. При недостатъчен прем с диетата, пациентките трябва да получават допълнително калций и/или витамин D. Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преценява въз основа на ползите и потенциалните рискове при всеки отделен случай, особено след ≥ 5 г. на употреба. **(2)** Препоръчаната доза за профилактиране на скелетни събития при пациентки с РМЖ и костни метастази е 6 mg чрез инфузия в продължение най-малко на 15 min, която се прилага през 3 до 4 седмици. Съдържанието на флаконите трябва да се добави към 100 ml физиологичен разтвор или към 100 ml 5% разтвор на глюкоза. **(3)** Тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без костни метастази. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат адекватно рехидрирани с физиологичен разтвор. Концентрираният разтвор се добавя към 500 ml физиологичен разтвор или 500 ml 5% разтвор на глюкоза и се инфузира венозно в продължение на повече от 120 min. При пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин коригиран серумен калций ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) еднократната инфузионна доза е 4 mg. При проявена хиперкалциемия (албумин коригиран серумен калций < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) дозата е 2 mg. В повечето случаи повишеното серумено ниво на калций може да бъде понижено до нормална стойност в първите 7 дни на лечението. По време на терапията трябва периодично да се мониторира бъбречната функция, а също плазмените нива на калций, фосфор и магнезий.

Взаимодействия: При комедикация на бифосфонати с аминоксиди е наблюдавана хипомагнезиемия и продължителна хипокалциемия. Оралната бионаличност на ибандроновата киселина намалява с 90%, ако се приема след стандартна закуска в сравнение с бионаличността на гладно. Съществува вероятност лекарства (напр. антиациди) и ХД, съдържащи калций, алуминий, магнезий или желязо да намалят нейната чревна резорбция. При комедикация с НСПВЛ се засилват НЛР от страна на СЧТ.

НЛР при р.о. приложение: СЧ нарушения (дисфагия, повръщане, коремни болки, метеоризъм, диария, ГЕРБ, гастрит, езофагит, езофагеални разязвявания или стриктури), ЦНС (замайване, главоболие), мускулно-скелетна система (спиналгия, миалгия, артралгия), кожни нарушения (обрив). **НЛР при i.v. инфузия:** Фебрилитет, болки по хода на костите, хипокалциемия; рядко – грипозен синдром (повишаване на т.т., студени тръпки, миалгия, артралгия); в единични случаи – бронхоспазм, ангиоедем. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, тежка БН, хипокалциемия, бременност, кърмене, деца, развитие на склерит.

PAMIDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA03)

● **Pamitor**[®] ("Чайкафарма" АД) – концентрат за инфузионен разтвор 15 mg/1 ml, 30 mg/2 ml, 60 mg/4 ml и 90 mg/6 ml в ампули (оп. по 1 и 4 бр.). ▼ Памидроновата киселина има $t_{1/2}$ 0,8 h и СПП 50%, но този процент се увеличава при хиперкалциемия. ▲ Препаратът е натриева сол на памидроновата киселина с изразен афинитет към тъканите, богати на калций. Той е мощен *инхибитор на остеоκластната костна резорбция*. Потиска отлагането на остеоκластните прекурсори в костта, както и тяхната последваща трансформация в зрели остеоκласти. Забавя или предотвратява костното метастазиране, действайки предимно при остеолитични метастази.

Показания: Заболявания, свързани с повишена активност на остеоκластите, като литични костни метастази, мултиπлен миелом, тумориндуцирана хиперкалциемия, болестта на Пейджет, деформираща остеолиза, хиперкалциемия (свързана с малигнени тумори).

Приложение: Субстанцията във флаконите се разтваря *ex tempore* с двойно дестилирана апиrogenна вода (5 ml дестилирана вода/15 mg памидронат). Полученият разтвор има pH от 6 до 7,4. Преди i.v. инфузия той се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза, но не и с разтвори, съдържащи калций. *Скоростта на инфузия* не трябва да превишава 30 mg/2 h, а концентрацията на препарата в инфузионния разтвор не трябва да е по-голяма от 15 mg/125 ml, респ. 30 mg/250 ml или 60 mg/500 ml. Курсовата доза памидронат динатрий i.v. капково се определя индивидуално в зависимост от изходните плазмени нива на калция. Тя варира най-често от 15 до 90 mg. Обикновено курсовата доза се разделя на 2–4 *венoзни инфузии* в продължение на 2–4 дни. При пациенти с *тумор-индуцирана хиперкалциемия* (с предимно литични костни метастази и мултиπлен миелом) се препоръчват следните ДД памидронат: по 30 mg в два последователни дни или по 15 mg в 4 последователни дни. Максималната курсова доза е 90 mg. Преди започване на лечението болните трябва да се рехидратират с физиологичен разтвор (3 до 6 литра/24 h). При болни с *костни метастази и мултиπлен миелом* препоръчителната доза е еднократна двучасова инфузия на 90 mg на всеки 4 седмици. При пациенти с *костни метастази без хиперкалциемия* препаратът се назначава по 30 mg/седмично в продължение на 4 седмици, след което се преминава на ПД 30 mg/14 дни. При *болест на Paget* курсовата доза е 180 mg. Тя се разделя на 6 ЕД (по 30 mg/7 дни) или 3 ЕД (по 60 mg/14 дни).

Нежелани реакции: Фебрилитет, грипоподобни явления, абдоминални болки, диария или констипация, диселектролитиeмия (хипокалциемия, хипофосфатемия, хипомагнезиeмия), преходна костна болка, местни реакции в областта на инжектирането, гадене, повръщане, главоболие, световъртеж, левкопения, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). При комедикация на памидронат и калцитонин при болни с тежка хиперкалциемия може да се получи по-изразено намаление на калция в серума. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или други бифосфонати, бременност, кърмене, комедикация с бифосфонати, развитие на склерит.

RISEDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA07)

● **Actonel**[®] (Санofi-Авентис България ЕООД) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Bifodron**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 5 mg (оп. по 7, 14, 28, 56 и 84 бр.) и 35 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Risedrogen**[®] (Generics UK Ltd) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24 и 28 бр.). ● **Risendros**[®] (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 2, 4, 8 и 12 бр.). ● **Rizida**[®] (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки 35 mg (оп. по 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 30 и 50 бр.). ● **Zilar**[®] (Stada Arzneimittel AG) – филмирани таблетки 5 mg (оп. 30 бр.) и 35 mg (оп. по 4 и 12 бр.).

Показания. Ризедроновата киселина е *бифосфонат*, показан при пост-менопаузална остеопороза, за намаляване на риска от вертебрални и бедрени фрактури, за лечение на остеопороза при мъже с висок риск от фрактури.

Рискова категория за кърмене: L3.

Приложение: За профилактика и лечение на *остеопороза при постменопаузални жени*, както и за намаляване на риска от бедрени фрактури препаратите се приемат орално в доза 5 mg всеки ден (или по 35 mg/7 дни). За профилактика и лечение на *остеопороза при мъже и жени, подложени на системна и продължителна глюкокортикоидна терапия*, се назначават в доза 5 mg дневно. При *болест на Paget* ДД е 30 mg, а лечението продължава 2 мес. Оралната бионаличност на продукта значително се влияе от храната. Затова таблетките се приемат в правостоящо положение на пациента с около 250 ml вода 30 min преди или 2 h след хранене. Пациентът не трябва да си ляга в продължение на 30 min след това и не трябва да приема храна.

Нежелани реакции: Лека до умерена болка в гърба или ставите, гастралгия, констипация, дисфагия, езофагит, язва на хронопровода или стомаха, инфекции, увреждания на очите (увеити, ирити, склерити, еписклерити, неврит на п. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Хипокалциемия, тежко бъбречно заболяване, болезнено преглъщане, гръдна болка, парене под лъжичката, склерит.

ZOLEDRONIC ACID – INN (АТС код: M05BA08)

● **Aclasta**[®] (Novartis Pharma Servivis Inc.) – разтвор за венозна инфузия 5 mg/100 ml във флакони. ● **Desinobon**[®] (Alvogen IPCo S. àr.l.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Fayton**^{*} (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Steezol**[®] (Italfarmaco S.p.A) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 3, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Accord**[®] (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Acepharma**[®] (Ейсфарма ООД) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Actavis**[®] (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Cipla**[®] (Cipla Euro NV) – инфузионен разтвор 5 mg/100 ml в инфузионен сак (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Zoledronic acid Genthon**[®] (Genthon BV) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4, 5 и 10 бр.); инфузионен разтвор 5 mg/100 ml в инфузионен сак (оп. 1 бр.). ● **Zoledronic acid Hospira**[®] (Hospira UK Ltd.) –

концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml или 5 mg/100 ml в пластмасови сакове (оп. по 1 бр.). ● **Zoledronic acid Fresenius Kabi**[®] (Фрезениус Кабе) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Medac**[®] (Medac GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 4 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклени бутилки (оп. по 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Mylan**[®] (Mylan S.A.S.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 4 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклени бутилки (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Pfizer**[®] (Pfizer Europe MA EEIG) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. 1 бр.). ● **Zoledronic acid Ranbaxy**^{*} (Ranbaxy UK Limidet) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Sandoz**[®] (Sandoz d.d) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml (оп. по 1, 4 и 10 бр.), разтвор за венозна инфузия 4 mg/100 ml и 5 mg/100 ml във флакони (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ● **Zoledronic acid Teva Pharma**[®] (Teva Oncology) – разтвор за венозна инфузия 5 mg/100 ml (оп. 1 бр.). ● **Zoledronic acid Zentiva**[®] (Zentiva k.s.) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4, 5 и 10 бр.); инфузионен разтвор 4 mg/100 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 4 и 5 бр.). ● **Zolira**[®] (Иновамед ООД) – концентрат за инфузионен разтвор 4 mg/5 ml във флакони (оп. по 1, 4 и 10 бр.). ▼ Има СПП 56%, $t_{1/2\beta}$ 146 h и екскреция в непроменен вид с урината 100%. В първите 24 h се екскретира 39% от приложената доза. ▲ Золедроновата киселина инхибира костната резорбция, осъществявана от остеокластите. Потиска също остеобластната пролиферация. Селективното ѝ действие, подобно на другите бифосфонати, е свързано с висок афинитет към минерализираните кости.

Показания: Предотвратяване на увреждания на скелета (патологични фрактури, компресия на гръбначния стълб) при пациенти с метастазирани в костите тумори; за лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия.

Приложение: (1) За предотвратяване на патологични фрактури, гръбначна компресия, радиологично облъчване при хирургически интервенции в костите на възрастни и ПНВ се инфузира венозно през 21 до 28 дни в доза 4–5 mg. Инфузиите продължават 15 min. На болните трябва да се предпишат орално калциев препарат (500 mg/24 h) и витамин D (300 IU/24 h). (2) За лечение на *тумор-индуцирана хиперкалциемия* (плазмени нива на калция \geq 12 mg/dl или 3 mmol/l) се прилага в доза 4 mg като еднократна 15-минутна инфузия. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани както преди, така също по време на терапията. Повишено внимание се изисква при комедикация с аминоксиди и други нефротоксични лекарства. При развитие на склерит бифосфонатовата терапия се спира.

Нежелани реакции (срещани при около 1/3 от пациентите): болка в костите, артралгия, миалгия, грипоподобен синдром (треска, студени тръпки, отпадналост), главоболие, сънливост, нарушения на вкуса, тремор, хипо-/хиперестезия, възбуда, объркване, гадене, повръщане, анорексия, диария, коремни болки, стоматит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, панцитопения (рядко), хипофосфатемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хиперкалиемия, хипернатриемия, хематурия, протеинурия, хиперурикемия, хиперкреатининемия, остра БН, брадикардия (рядко), диспнея, кашлица, кожни обриви, засилено потене, ангионевротичен оток; увреждания на очите (увейти, ирити, склерити, еписклерити, неврит на n. opticus, очни кръвоизливи, дефекти в зрителното поле, много рядко – глаукома, ослепяване и макулна дегенерация). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към золедронска киселина или други бифосфонати; бременност, кърмене, развитие на склерит.

M05BB Бифосфонати, комбинации

ALENDRONIC ACID & ALFACALCIDOL (АТС код: M05BB06)

● **Alendronic acid & Vitamin D₃ Sandoz**[®] (Sandoz Pharmaceuticals d.d.) – таблетки, съдържащи 70 mg алендронат и 5600 IU алфакалцидол (оп. 12 бр.). ● **Tevabone**[®] (Teva Pharma B.V.). Лекарственият продукт се произвежда в две перорални лекарствени форми: таблетки, съдържащи по 70 mg алендронат (оп. по 2 и 4 бр.) и меки капсули, съдържащи по 1 mcg алфакалцидол (оп. по 14 и 28 бр.). Показан за лечение на *остеопороза в менопаузата*. *Таблетките*, съдържащи алендронска киселина, се приемат в доза 70 mg един път седмично (сутрин с около 250 ml сутрин поне 30 min преди първия прием на храна, напитки или други лекарства). Пациентите не трябва да дъвчат таблетките или да ги задържат в устата си поради риск от езофагеални разязвявания. По време на поглъщане на таблетката пациентът е най-добре да е в изправено положение. *Капсулите*, съдържащи алфакалцидол, се приемат по 1 mcg един път на ден. Оптималната продължителност на терапията с бифосфонати при остеопороза не е установена. Продължителността на лечението се преценява периодично и индивидуално, особено в случай на употреба \geq 5 г. Tevabone е противопоказан при свръхчувствителност към алендронска киселина, алфакалцидол или фъстъчено масло (помощен компонент); езофагеални аномалии, хипокалциемия; проява на интоксикация с витамин D; млечноалкален синдром на Бърнет; хиперкалциемия; хипермагнезиемия; пациенти на хемодиализа; нефролитиаза; деца; ахалазия.

ALENDRONIC ACID & COLECALCIFEROL (АТС код: M05BB03)

● **Fosavance**[®] (Мерк Шарп и Доум България ЕООД) – депо-таблетки (оп. по 2, 4, 6, 12 и 40 бр.), съдържащи 70 mg алендронска киселина и 70 mcg (= 2800 IU) колекалциферол. Продуктът е показан при *постменопаузална остеопороза у пациентки с риск от витамин D недостатъчност*. Fosavance намалява риска от вертебрални и бедрени фрактури. Препоръчваната доза е 1 таблетка 1 път седмично. Препаратът трябва да се приема при ставане от сън сутрин на гладно с 250 ml вода (но не минерална). Таблетката не трябва да се дъвче или задържа в устата поради риск от разязвяване на хранопровода. Таблетката се поглъща цяла поне 30 min преди закуска. След нейното поглъщане пациентката може да е седнала, права или да се движи, но не трябва да си ляга, за да се избегне риска от езофагеални улцерации. Има подобни на Alendronate (вж. по-горе) НЛР и противопоказания.

M05BX Други лекарства, повлияващи структурата и минерализацията на костите

DENOSUMAB – INN (АТС код: M05BX04)

● **Prolia**[®] (Амджен България ЕООД) – инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, съдържащ 60 mg денозумаб в 1 ml разтвор (60 mg/ml) (оп. по 1 бр.). ● **Xgeva**[®] (Амджен България ЕООД) – инжекционен разтвор във флакон, съдържащ 120 mg денозумаб в 1.7 ml разтвор (70 mg/ml) (оп. по 1, 3 и 4 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Денозумаб е човешко моноклонално IgG₂ антитяло, произведено в клетъчни линии от бозайници чрез рекомбинантна ДНК технология. ▼ При подкожно приложение на 60 mg, максимални серумни концентрации на денозумаб от 6 µg/ml (диапазон 1–17 µg/ml) се достигат за 10 дни. Има t_{1/2} 26 дни. При многократно подкожно приложение на 60 mg веднъж на всеки 6 мес., не се наблюдава кумулиране или промяна във фармакокинетиката на денозумаб във времето. При многократно приложение на 120 mg на всеки 4 седмици се наблюдава двукратно повишаване на серумните концентрации и стационарно състояние се достига за 6 мес. ▲ Денозумаб е антитяло срещу рецептора на активатора на нуклеарен фактор κB лиганд (RANKL) – цитокин, който е основен при формирането, контрола, функциите и преживяемостта на остеокластите. Прицелно се свързва с RANKL като предотвратява активирането на неговия рецептор RANK, разположен по повърхността на остеокластите прекурсори и остеокластите. Предотвратяването на взаимодействието RANKL/RANK *инхибира образуването на остеокласти*, тяхната функция и жизнеспособност, намалявайки по този начин костната резорбция в кортикалните и трабекуларните кости. Лечението бързо намалява степента на костния обмен, достигайки за 3 дни най-ниската стойност на маркера за костна резорбция – серумни 1 С-телопептиди (СТХ) (85% редукция) със задържане на редукцията през дозовия интервал. В края на всеки дозов интервал СТХ редукцията е частично намалена в сравнение с максималната редукция от ≥ 87% до приблизително ≥ 45%, което отразява обратимостта на ефектите на денозумаб върху костното ремоделиране след понижаване на серумните нива. Маркерите за костен обмен обикновено достигат нивата преди лечението 9 мес. след последната доза.

Показания: (1) Prolia се прилага за лечение на остеопороза при жени в постменопауза, изложени на риск от фрактури. Препаратът значимо намалява риска от фрактури на прешлените, непрешленни фрактури и фрактури на тазобедрените стави. Показан е също за лечение на загуба на костно вещество, свързано с хормонална аблация при мъже с карцином на простатата, изложени на риск от фрактури. (2) Xgeva се използва за предотвратяване на събития, свързани с костната система при възрастни пациенти с костни метастази от солидни тумори.

Рискова категория за бременност: D.

Приложение: Препоръчителната доза Prolia е 60 mg, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрата, корема или мишницата, веднъж на всеки 6 мес. *Пациентките трябва да получават калций и витамин D.* Xgeva се прилага чрез еднократна подкожна инжекция, веднъж на всеки 4 седмици.

Нежелани реакции: Наблюдавани са СЧ нарушения; инфекции на дихателните пътища и уринарната система; диспнея; обриви, екзема, целулит; хипокалциемия и хипофосфатемия; катаракта; хиперхидроза; свръхчувствителност; много рядко – остеонекроза на челюстта; артралгия; атипични фрактури на бедрената кост.

PIASCLEDINE[®] (Анджелини Фарма България ЕООД) – капсули 100 mg/200 mg (оп. по 15 и 30 бр.). Всяка капсула съдържа неосапунаеми фракции на масло от авокадо – 100 mg и соя – 200 mg. ▲ Подпомага биосинтеза на колаген и намалява образуването на IL-1 от ставните хондроцити, повишава експресията на PDGF (действащ анаболно върху хрущяла).

Показания: *Остеоартрити* на тазобедрената и колянната става, *периодонтити* (адювантно средство).

Приложение: По 1 капсула на ден в продължение на 3 мес.

Противопоказание: Свръхчувствителност към някоя от съставките, бременност, кърмене.

STRONTIUM RANELATE – INN (АТС код: M05BX03)

● **Osseor**[®] (Les Laboratoires Servier) – гранулиран прах 2 g, съдържащи по 1316 mg стронциев ранелат в сашета (оп. по 14, 28, 56 и 84 бр.). ▼ Osseor се състои от 2 атома стронций и 1 молекула ранелинова киселина. Оралната му бионаличност е 25%, t_{max} – 3 до 5 h, СПП – 25%, t_{1/2β} – 60 h, плазменият клирънс – 12 ml/min и бъбречният клирънс – 7 ml/min. Като двувалентен катион стронцият не се метаболизира и не инхибира ензимите от системата на CYP450. ▲ Osseor увеличава изграждането на кост в костно-клетъчни култури, както и репликацията на прекурсорите на остеобластите и синтеза на колаген в костни клетъчни култури. Той намалява резорбцията на костта, а също диференциацията и резорбтивната активност на остеокласта. По тези основни механизми предизвиква ребалансиране на костната обмяна в полза на образуване на костта. Увеличава минералната костна плътност.

Показания: За лечение на постменопаузална остеопороза с цел да се намали рискът от фрактури на гръбначния стълб и бедрената шийка.

Приложение: По 1 саше на ден вечер 2 h след хранене. Гранулите се суспендират с около 200 ml вода. Препоръчва се пациентките да получават ежедневно допълнително витамин D и калциев препарат, ако диетичният прием е недостатъчен. Между приема на Osseor и калциевия препарат, респ. храни, съдържащи калций, както и лекарства, съдържащи метални двувалентни йони (Fe²⁺, Mg²⁺), трябва да има 2 до 3-часови интервали. Клиничните проучвания показват, че не е нужно коригиране на ДД за широка възрастова група жени в постменопаузата (вкл. до 100 г.).

Взаимодействия: Храни, мляко, млечни продукти и лекарства, съдържащи калций или желязо може да намалят оралната бионаличност на препарата с 60–70%. Препоръчва се най-малко 2-часов интервал между приема на Osseor[®] и тези храни и лекарства. Препарати, съдържащи алуминиев или магнезиев хидроксид, могат да намалят с 20–25% абсорбцията на Osseor. Не се препоръчва едновременно приемане на препарата с тетрациклини или хинолони. Като предпазна мярка лечението с Osseor трябва да спре по време на тетрациклинова или хинолонова терапия. Стронцият интерферира с колориметричните методи за определяне на плазмените и уринните концентрации на калций. Препоръчва се използване на атомно-абсорбционна спектроскопия или атомно-емисионна спектроскопия за прецизна оценка на калциевите нива.

Нежелани реакции: Главоболие, гадене, неоформени фекалии, дематит. Osseog съдържа източник за синтез на фенилаланин, което може да влоши състоянието на пациенти с фенилкетонурия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към Osseog или някоя от неговите ексципиенти, фенилкетонурия, бременност, кърмене.

M09 ДРУГИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА

M09A Други лекарства при заболявания на мускулно-скелетната система

M09AX Други лекарства при заболявания на мускулно-скелетната система

1. Лекарства

OSSOPAN® 200 (АТС код: M09AX00) (Pierre Fabre Medicament) – таблетки 200 mg, съдържащи 70 mg осеин и 107 mg хидроксиапатит. (оп. 150 бр.) ▲ Продуктът съдържа *осеин* (органична съставка) и *хидроксиапатит* (неорганична съставка на костната тъкан, богата на калций и фосфор). Осеинът стимулира остеообразуването, а хидроксиапатитът инхибира костната резорбция.

Показания: Първична остеопороза (предклимактерична, климактерична, сенилна), фармакогенна остеопороза (постглюкокортикоидна или хепаринова); остеопороза след продължителна имобилизация или при РА, хипертиреоидоза, хиперпаратиреоидоза, ХБН, чернодробни заболявания; профилактично по време на растеж и бременност.

Приложение: Ossoran се приема по 1–2 таблетки 3 пъти на ден.

Взаимодействия: Ossoran намалява СЧ резорбция на тетрациклини и препарати на желязото. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между приемите на Ossoran и посочените лекарства трябва да бъде не по-кратък от 4 h.

Противопоказания: Хиперкалциемия, хиперкалциурия; нефролитиоза, тежки УБФ.

OSTEOGENON® (АТС код: M09AX00) (Pierre Fabre Medicament) – таблетки (оп. 40 бр.). В 1 таблетка има 291 mg осеин 444 mg и хидроксиапатит 95 mg. ▲ Osteogenon подобрява костното ремоделиране. Органичната съставка осеин съдържа протеини, които се синтезират в клетките на костната тъкан (TGF-beta, IGF-I, IGF-II, остеокалцин). Осеинът стимулира остеоинтеза. Неорганичната съставка хидроксиапатит инхибира костната резорбция.

Показания: Остеопороза; за коригиране на калциево-фосфорния баланс по време на бременност и кърмене.

Приложение: При *остеопороза* препаратът се назначава орално в доза 2–4 таблетки 2 пъти дневно. При други показания той се приема по 1–2 таблетки дневно (обикновено сутрин).

Взаимодействия: Osteogenon намалява СЧ резорбция на тетрациклини и препарати на желязото. За да се предотврати това нежелано взаимодействие, интервалът между приемите на Osteogenon и посочените лекарства трябва да бъде не по-кратък от 4 h.

Противопоказания: Хиперкалциемия, хиперкалциурия; нефролитиоза, тежки УБФ.

SODIUM HYALURONATE – INN (АТС код: M09AX01)

● **Hyalgan®** (ЦСЦ “Фармасютикъл” ЕООД) – инжекционен разтвор 20 mg/2 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). Hyalgan представлява вискозен разтвор на *натриева сол* на хиалуруновата киселина с м.м. от 500 до 730 kDa и pH 6,8–7,5. Екстрахиран е *от гребена на петли*. Съхранява се при температура под 25 °C на защитено от светлина място. Не трябва да замръзва.

Показания: Болка при остеоартрит на *колянната става* на пациенти, при които с консервативни нефармакологични методи, а също – и с ненаркотични аналгетици (парацетамол и др.) не се получава аналгетичен ефект.

Приложение: *Преди приложение на Hyalgan* в кожата над съответната колянна става се инжектира *подкожно лидокаин* или друг подходящ местен анестетик. След 5–10 min с *друга игла и друга спринцовка* се инжектира *вътреставно* Hyalgan с *игла № 20*. Един лечебен цикъл включва пет инжекции (по 20 mg/7 дни). При някои пациенти подобрение настъпва след третата инжекция. Спазването на стриктна асептична техника е задължително. След аспирация на 2 ml разтвор от флакона те трябва незабавно да бъдат инжектирани само в едната колянна става. Ако се лекуват двете коленни стави, трябва да се използват по 1 флакон Hyalgan за всяка става с отделни игли и спринцовки и последователно инжектиране на ставите. Не е установена терапевтичната ефективност на Hyalgan при лечебен цикъл по-кратък от 3 вътреставни инжекции през интервали от 1 седмица. Безопасността и ефикасността от използване на Hyalgan® при други стави освен коленните не е установена. Комбинираната вътреставна терапия на Hyalgan с други лекарства също не е изследвана. Hyalgan трябва да се използва внимателно при пациенти с повишена чувствителност към птичи протеини, перушина и яйчни продукти. Нужна е *стриктна асептична техника*. В случаите, когато е налице вътреставен излив, той трябва да се отстрани преди вътреставното инжектиране на Hyalgan.

Нежелани реакции: Болка в мястото на инжектиране в 21–22% от случаите; ставна болка и подуване в областта на инжектираната колянна става (13%); локален обрив и екхимоза (14–17%); локален сърбеж (4–7%); СЧ дискомфорт (29–36%); главоболие (17–18%). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарати на хиалуруновата киселина, дерматоинфекции в областта на инжектиране.

2. Хранителни добавки (ХД)

ABOFLEX® (AboPharma) – течност 500 ml в тъмнокафява пластмасова бутилка (оп. 1 бр. с мерителна чашка). ХД, съдържаща в 30 ml (= ДД): глюкозамин сулфат 1600 mg, хондроитин сулфат 1100 mg, метилсулфонил метан 1600 mg, нискомолекулярна хиалуронова киселина 95 mg, аскорбинова киселина 150 mg и манганов хлорид 2.31 mg. AboFlex подпомага възстановителните процеси в ставната и хрущялната тъкан. Препоръчителна доза за възрастни е 2 пъти по 15 ml (със или без 150 ml вода) на ден в продължение на 3 мес.

ARTHROGARD® (“Натурфарма” ООД) – капсули 500 mg (оп. 80 бр.). Всяка капсула съдържа глюкозамин, хондроитинсулфат, колаген, аскорбинова киселина, токоферол, селен и магнезий, а също растителни екстракт от розмарин, зелен чай, гроздови семки, тамян и атришок. ArthroGard е ХД с противовъзпалителен, хондропротективен и аналгетичен ефект. Повлиява благоприятно ставния хрущял. Използва се като адювантно средство при дегенеративни ставни заболявания при ПНВ с артроза; остри и хронични травми или повишено механично натоварване на ОДА при спортни натоварвания и професии на физическия труд, ендокринни и обменни нарушения, възпалителни заболявания на ставите (ревматоиден полиартрит, псориатричен артрит, болест на Бехтерев), остеопороза, продължително обездвижване. Приема се орално 30 min преди хранене в доза 1 капсула 1 или 2 пъти на ден.

CARTILASIN PLUS® („Активис“ ЕАД) – таблетки (оп. 40 бр.). ХД, съдържаща глюкозамин сулфат 500 mg, хондроитин сулфат 200 mg и витамин С 60 mg. ▲ Аминовъглехидратът глюкозамин е един от главните компоненти на съединителната тъкан (хрущяли, ставни връзки, сухожилия, кожа). Той е основната градивна съставка, която използват хондроцитите при изграждането на хрущялите. Стимулира биосинтеза на протеогликани и хиалуронова киселина, спомага за фиксиране на сярата при синтеза на хондроитинсярна киселина, облекчава отлагането на калций в костната тъкан. Хондроитин сулфат допринася за поддържане на целостта на хрущялния матрикс чрез засилване на анаболната активност на хондроцитите; инхибира тъканните еластази и активността на металопротеазите (стромелизин и колагеназа). Допринася за поддържане на синовиалната хомеостаза чрез стимулиране синтеза на хиалуронова киселина, което е от значение за поддържане на вискозитета на синовиалната течност; потиска развитието на възпалителна реакция.

Показания: Артралгии и остеоартрити; за ускоряване на възстановителните процеси на меките тъкани при навяхване, скъсване на сухожилие, изкълчване.

Приложение: По 2 таблетки на ден по време на хранене в продължение на 2–3 мес.

Взаимодействие: Глюкозаминът може да засили антиексудативната активност на НСПВЛ. Затова в случай на комедикация трябва да се намали тяхната ДД.

Противопоказания: Повишена чувствителност към глюкозамин; бременност и кърмене.

CHONDROSAVE® (BioPlus Life Sciences) – таблетки (оп. 60 бр.). ХД, съдържаща глюкозамин сулфат 750 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метил сулфонил метан 250 mg, холекалциферол 200 IU, алфа токоферил ацетат 12.5 mg, витамин С 3 mg, селен 70 mcg, цинков сулфат 4 mg, манганов сулфат 3 mg, хром 50 mcg, меден сулфат 50 mcg и натриев борат 0.5 mg. Показан за профилактика и/или забавяне на деструкцията на ставния хрущял, увреден вследствие на остеоартрит и други ставно-дегенеративни процеси. Приема се в доза 1 таблетка 2 до 3 пъти на ден в продължение на 2 до 3 мес.

CHONDROSTAD® (Stada Arzneimittel AG) – прах за перорален разтвор, съдържащ 1500 mg глюкозамин в сашета (оп. 30 бр.). При възрастни с лек до умерен гонартрит се приема в ДД 1 саше в продължение на 2 до 3 мес.

FLEX CODE PREMIUM® (PlantaPol) – микстура 500 ml в бутилки (оп. 1 бр.). ХД. В ml се съдържат: 750 mg глюкозамин сулфат, 750 mg метилсулфонил метан, 600 mg хондроитин сулфат, 100 mg хидролизиран колаген тип II и 45 mg хиалуронова киселина. Очаква се комплексно благоприятно влияние на препарата върху опорно-двигателния апарат. Приема се по 10 ml p.o. 2 пъти на ден, разтворен в 250 ml вода, по време на хранене. .

HYALUR-X® (Naturpharma) – прах за приготвяне на подсладен с фруктоза перорален разтвор с портокалов аромат в сашета (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща в 1 саше: хидролизиран колаген 1000 mg, нискомолекулярна хиалуронова киселина 50 mg, аскорбинова киселина 600 mg, никотинамид 19.2 mg и сух екстракт от плодовете на шипка 1223 mg. Съдейства за облекчаване на болката в сухожилията, ставите и мускулите. Подпомага възстановителния период след травми на ОДА. Приема се в ДД 1 прахче в чаша вода в продължение на 1 до 3 мес.

HYALURGEN® (Naturpharma) – перорален разтвор 10 ml в ампули (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща в 10 ml: хидролизиран колаген 1000 mg, хиалуронова киселина 50 mg, аскорбинова киселина 500 mg и никотинамид 16 mg. Съдейства за облекчаване на отока и болките и подпомага възстановителните процеси в ставите. На възрастни и деца над 12 г. се препоръчва в ДД 10 ml орално преди закуска.

MATRIX BODYCODE® (Prevent Pharma) – капсули 80 (оп. 80 бр.). ХД, съдържа в 1 капсула: глюкозамин сулфат – 600 mg, хондроитин сулфат 100 mg, метилсулфонилметан 50 mg, L-аргинин 50 mg и L-пролин 50 mg. Подпомага процеса на регенерация на ставния хрущял, синтеза на колаген, еластин и хиалуронова киселина. Дозата за възрастни е 2 капсули 2 пъти на ден ≥ 3 мес.

PROENZI® RAPID+ (ArthroStop®) (Walmark) – таблетки (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ХД, съдържаща в 1 таблетка: глюкозамин сулфат.2KCl – 534 mg, хондроитин сулфат – 200 mg, Boswellin™ (активна съставка на екстракт от *Boswellia serrata* – тамяново дърво, индийски тамян) – 50 mg, колаген II – 6.7 mg и витамин С – 4 mg. Глюкозаминът е основен структурен елемент на тъканта на ставния хрущял. Хондроитинът допринася за засилване на анаболната активност на хондроцитите. Boswellin™ съдържа босвелинови киселини, които блокират 5-липоксигеназата, на което се дължи неговият противовъзпалителен и аналгетичен ефект, които не са съчетани с дразнещо действие върху СЧ лигавица. Продуктът спомага за поддържане на ставния хрущял. На възрастни той се препоръчва в ДД 3 таблетки след хранене, в продължение на 2 до 3 мес.

RENOVAX® ("Кенди" ООД) – ефервесцентни таблетки (оп. 40 бр.), съдържащи: глюкозамин сулфат 1500 mg, хондроитин сулфат 800 mg, аскорбинова киселина 30 mg, манган 0.60 mg и метилсулфонил метан 300 mg. Представява ХД, спомагаща за намаляване на напрежението в ставите и сутрешната скованост. На възрастни се препоръчва по 1 таблетка (разтворена в около 200 ml вода) 2 пъти на ден в продължение на 3 до 6 мес.

RHEUMOPHYT® ("Томил Херб" ООД) – таблетки (оп. 120 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат: върба – 20 mg, бреза – 20 mg, леска – 20 mg, синя хвойна – 20 mg, блатен тъжник – 20 mg, гръмотрън – 20 mg, синя тинтява – 20 mg, офика – 20 mg, ехинацея – 20 mg, невен – 20 mg, мокреш – 20 mg, полски хвоц – 15 mg, репей – 15 mg, магнезиев стеарат – 5 mg и сорбитол – 245 mg. Rheumphyt повлиява благоприятно мускулно-скелетната система. Подобрява еластичността на ставите и предотвратява тяхното възпаление. Облекчава артритните и миалгичните симптоми. Назначава се орално след хранене в доза 1–2 таблетки 3 пъти дневно. ПД е 1 таблетка 3 пъти на ден. Видимо подобрене се наблюдава в началото на 3-ата седмица. За постигане на траен резултат е нужно 4 до 6-месечно лечение. При свръхчувствителност към някоя от съставките или вродена лактозна недостатъчност Rheumphyt е противопоказан.