

www.cocarnit.ru

КОКАРНИТ

Трифосаденин 10 мг
Кокарбоксилаза (В.) 50 мг
Никотинамид (РР) 20 мг
Цианокобаламин (В₁₂) 500 мкг



ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА

- ПРЕПЯТСТВУЕТ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН
- УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ
- УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
- ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ
- СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
- УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

лп-002839



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

эндокринология

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

2016
20

Гинекохель®



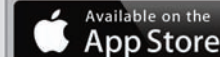
2016
20

Энциклопедия лекарств РЛС®



приложение

для мобильных устройств



скачайте

Ринсулин® НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



Субстанция инсулина, опережающая международные стандарты* по степени очистки от примесей

Современные формы выпуска и доставки:

- Заполненные шприц-ручки
- Картриджи
- Флаконы

Телефон горячей линии: **8-800-333-43-76**
(звонок по России бесплатный)



*Допустимый уровень примесей. ЕФ, 8-е издание, 2014 г., Ф.США, 38-е издание, 2014.



www.geropharm.ru

РПМ ИР-00131

РПМ ИР-00150

23-я Международная специализированная выставка **аптека** 2016



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ufi
Approved
Event



реклама

DECEMBER
5-8
ДЕКАБРЯ

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

INTERNATIONAL MEDICAL AND
PHARMACEUTICAL BUSINESS FORUM

Международный Форум

Традиционные медицинские
системы мира

International Forum TRADITIONAL
MEDICAL SYSTEMS OF THE WORLD



Организатор:



Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

Pav.7, Expocentre
Fairgrounds, Moscow

*Ждем вас
на нашей
выставке!*

16+

www.aptekaexpo.ru

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

2016
20

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2016

УДК 615.2/3(035)

ББК 52.81я2

Ре31

Главный редактор

Г.Л. Вышковский, акад. МАИ, д.э.н., проф.

Редакционная коллегия:

Ю.Ф. Крылов, акад. МАИ, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);

Е.Г. Лобанова, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);

Л.К. Пebaлг, зав. отделом информации;

Д.Ю. Малыгин, зав. отделом программного обеспечения;

Н.Д. Чекалина, к.м.н.; в.н.с.

Научно-редакционный совет РЛС®:

Ю.А. Александровский, чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф., руководитель отдела пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; **А.А. Баранов, акад. РАН, д.м.н., проф.,** директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ; **Ю.Н. Беленков, чл.-корр. РАН, акад. РАМН, д.м.н., проф.,** проректор ФГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; **Ю.Б. Белоусов, чл.-корр. РАМН, проф.,** кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **А.Л. Верткин, д.м.н., проф.,** зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ; **Н.Н. Володин, акад. РАМН, проф.; А.М. Гарин, акад. РАЕН, д.м.н., проф.,** главный научный сотрудник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Е.И. Гусев, акад. РАМН, проф.,** зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **М.И. Давыдов, акад. РАН и РАМН, проф.,** директор ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Л.Б. Лазебник, д.м.н., проф.,** зав. кафедрой терапии, гериатрии и апитерии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист гастроэнтеролог департамента здравоохранения Москвы; **А.И. Мартынов, акад. РАМН, проф.,** зам. генерального директора по науке и новым технологиям ГУП «Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы», проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ; **М.А. Пальцев, акад. РАН и РАМН; В.И. Покровский, акад. РАМН, д.м.н., проф.,** директор ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенин, акад. РАН и РАМН, проф.,** директор ФГБУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; **В.А. Тутельян, акад. РАМН, проф.,** директор ФГБУ НИИ питания РАМН; **Р.М. Хаитов, акад. РАН, д.м.н., проф.,** научный руководитель ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА; **Н.Л. Шимановский, чл.-корр. РАМН, проф.,** зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Н.Д. Ющук, акад. РАМН, проф.,** президент ГОУ ВПО МГМСУ; **В.Н. Ярыгин, акад. РАМН, проф.,** зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ре31

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор. Эндокринология —
20-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2016.— 368 с.

ISSN 1680-3124

УДК 615.2/3(035)

ББК 52.81я2

Ежегодное справочное издание для врачей, содержащее информацию о зарегистрированных в России лекарственных препаратах. Форма периодического распространения — сборник.

Учредитель ООО «РЛС-ПАТЕНТ».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-17589 от 09.03.2004 г. зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Цена свободная.



© ВЕДАНТА, издатель, 2016.

© РЛС-ПАТЕНТ, 2016. Все права сохраняются. Никакая часть этого издания не может быть переведена на другой язык, воспроизведена, сохранена в информационно-поисковой системе или передана в любой форме и любыми средствами (электронными, механическими, фотокопировальными и другими) без предварительного письменного разрешения издательства «РЛС-ПАТЕНТ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Перечень сокращенных наименований лекарственных форм с их расшифровкой	9
Производители лекарственных средств	10
Перечень лекарственных средств	16
Указатель синонимов	19
Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10	21
Глава 2. Описания лекарственных средств	24
Глава 3. Научно-информационные материалы	357
Тиреотоксическое действие ЛС (НЛР)	357
Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие гипогликемических синтетических и других ЛС в комбинациях)	359
Литература	365

ПРЕДИСЛОВИЕ

РЛС® Доктор — авторитетный источник информации о новейших лекарствах, их синонимах и аналогах; входит в серию справочников **Регистр лекарственных средств России® (РЛС®)** и обладает высоким уровнем читательского доверия. За 20 с лишним лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Эндокринология 2016** относится к новому поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Более удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, новые возможности для произведения рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволят максимально полно удовлетворить потребности в информации целевой аудитории — врачей-эндокринологов и специалистов, связанных с лекарственным обеспечением в этой области.

Основной раздел справочника — Глава 2 — содержит расположенные в алфавитном порядке описания основных препаратов, применяемых в эндокринологии. Представляется особенно важным, что приводятся описания не только основных лекарственных средств, но и препаратов, используемых в сопроводительной терапии.

Для удобства врачей справочник **Доктор. Эндокринология 2016** дополнен разделами Перечень лекарственных средств и Указатель синонимов.

Помимо лекарственных средств, описанных в Главе 2, в разделе Перечень лекарственных средств поименованы и некоторые другие препараты (фирм, не участвующих в текущем выпуске **Доктор. Эндокринология**), находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне.

Раздел Указатель синонимов — уникальный помощник врачей, провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и произведения альтернативной замены. В нем в алфавитном порядке приводятся названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых даются торговые названия синонимов, их лекарственные формы и индекс их информационного спроса. Этот индекс получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных интернет-сайта **RLSNET®.RU**. Итог обработки — индекс информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v), который является результатом преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов: чем успешней маркетинг для препарата и чем выше его реальные лечебные свойства, тем выше его популярность (I_v).

Отдельная глава данного выпуска содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности применения лекарственных средств, применяемых в эндокринологии, сведения о побочных действиях и взаимодействиях лекарственных средств, рекламные материалы фирм.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Эндокринология 2016** снабжен разделами Производители лекарственных средств, Нозологический указатель, списками сокращений и условных обозначений.

Несмотря на то что сотни лучших специалистов приняли участие в подготовке и выверке медицинских и фармацевтических данных, редколлегия не может взять на себя ответственность за их неправильное толкование и связанные с этим негативные последствия.

Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам научных учреждений, предприятий и фирм-производителей, принявшим участие в подготовке и выверке данных, а также приносим извинения всем, чьи замечания не были учтены ввиду их несоответствия общим принципам **РЛС®**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД** — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — adrenokortikotropnyy гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТрЕ — антирипсинная единица
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластинное время
БАД — биологически активная добавка
ББК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — bacilla Kальметта — Guерена (Bacille de Calmette et de Guerin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутривенно
в/м — внутримышечно
ВГД — внутриглазное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцированная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВМК — ванилилминдальная кислота
ВМС — внутриматочная спираль
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГКС — глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГПБ — гематоплацентарный барьер
ГПП — глюкагоноподобный пептид
ГСНП — глобулин, связывающий половые гормоны
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Да — Дальтон
даД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
дес.ложка — десертная ложка
ДИ — доверительный интервал
ДМВ-терапия — метод физиотерапии, основанный на лечебном воздействии электромагнитного поля дециметрового диапазона на организм человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП — дипептидилпептидаза
др. — другие
ДЦП — детский церебральный паралич
ЕД — единица действия
ЕД (FIP) — единица действия, установленная Международной федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceutical)
ЕД ЕФ — единица действия по Европейской фармакопее
ЕИК — единица инактивации кининогенинов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — килокалория
КоА — кофермент А

КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КПД — коэффициент полезного действия
КТ — компьютерная томография
КФ — клубочковая фильтрация
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
ЛД₅₀ — средняя полетальная доза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЕ — липаземическая единица
лор — оториноларингология
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛТ — лейкотриены
ЛТГ — лютеотропный гормон
ЛФ — лекарственная форма
м — метр
м² — метр квадратный
м³ — метр кубический
МАО — моноаминоксидаза
мг — миллиграмм
мг% — миллиграмм-процент
МЕ — международная единица
мес — месяц
мин — минута
мкг — микрограмм
мкл — микролитр
мкмоль — микромоль
МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза
мл — миллилитр
млн — миллион
млрд — миллиард
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
мм² — миллиметр квадратный
мм³ — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение

МПК — минимальная подавляющая концентрация (син. минимальная бактериостатическая концентрация)
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм
НГН — нижняя граница нормы
НД — нормативная документация
нед — неделя
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ — нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
об.% — объемный процент
ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
осмоль/кг — осмоляльность
осмоль/л — осмолярность
ОФВ — объем форсированного выдоха
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАВ — поверхностно-активное вещество
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландины
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПМС — предменструальный синдром

- ПНЖК** — полиненасыщенная жирная кислота
- ПСА** — простатспецифический антиген
- ПТФЭ** — политетрафторэтилен
- ПУВА-терапия** — общая/локальная фотохимиотерапия
- ПФОС** — перфторанорганические соединения
- ПХТФЭ** — полихлортрифторэтилен
- ПЭ** — полиэтилен
- ПЭВД** — полиэтилен высокого давления
- ПЭВП** — полиэтилен высокой плотности
- ПЭНД** — полиэтилен низкого давления
- ПЭНП** — полиэтилен низкой плотности
- ПЭТ** — полиэтилентерефталат
- РААС** — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РНК** — рибонуклеиновая кислота
- РТГА** — реакция торможения гемагглютинации
- с** — секунда
- с.** — страница
- сАД** — систолическое артериальное давление
- САКАП** — сополимер акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита
- СИОЗН** — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
- СИОЗС** — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН** — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- СКФ** — скорость клубочковой фильтрации
- см** — сантиметр
- см.** — смотри
- см²** — сантиметр квадратный
- см³** — сантиметр кубический
- СОЭ** — скорость оседания эритроцитов
- СПИД** — синдром приобретенного иммунодефицита
- ССС** — сердечно-сосудистая система
- ст.ложка** — столовая ложка
- СТГ** — соматотропный гормон
- сут** — сутки
- т.д.** — так далее
- т.е.** — то есть
- т.к.** — так как
- т.н.** — так называемый
- т.о.** — таким образом
- т.п.** — тому подобное
- тел. (tel.)** — телефон
- ТТГ** — тиреотропный гормон
- ТУ** — технические условия
- ТЭЛА** — тромбоэмболия легочной артерии
- УВЧ** — ультравысокие частоты
- уд./мин** — удар в минуту
- УДФ-ГТ** — уридин-5-дифосфат глюкогнозилтрансфераза
- УДХК** — урсодезоксихолевая кислота
- УЕ** — условная единица
- УЗИ** — ультразвуковое исследование
- УФ** — ультрафиолетовый
- ФАГ** — фактор, активирующий тромбоциты
- ФВЛЖ** — фракция выброса левого желудочка
- ФДЭ** — фосфодиэстераза
- ФНО** — фактор некроза опухоли
- ФС** — фармакопейная статья
- ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон
- ХГ** — хорионический гонадотропин
- ХЕ** — хлебная единица
- ХОБЛ** — хроническая обструктивная болезнь легких
- ХПН** — хроническая почечная недостаточность
- Хс** — холестерин
- ХСН** — хроническая сердечная недостаточность
- цАМФ** — циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ** — циклический гуанозинмонофосфат
- ЦМВ** — цитомегаловирус
- ЦНС** — центральная нервная система
- ЦОГ** — циклооксигеназа
- ч** — час
- ч.** — часть
- ч.ложка** — чайная ложка
- ЧМТ** — черепно-мозговая травма
- ЧСС** — частота сердечных сокращений
- шт.** — штук
- ЩФ** — щелочная фосфатаза
- ЭДТА** — этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЭКГ** — электрокардиограмма, электрокардиография
- ЭКО** — экстракорпоральное оплодотворение
- ЭЭГ** — электроэнцефалография, электроэнцефалограмма

AUC — площадь под кривой «концентрация — время»

AV — атриовентрикулярный

BAN — наименование лекарственного средства, принятое в Великобритании

BANM — наименование лекарственного средства (модифицированное), принятое в Великобритании

BCRP — белок резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistant Protein)

BP — Фармакопея Великобритании

$C_{\max}$ — максимальная концентрация

$C_{\min}$ — минимальная концентрация

C_{ss} — равновесная концентрация

Cl — клиренс

CYP1A1/2 — изофермент цитохрома P450

CYP1A2 — изофермент цитохрома P450

CYP2A6 — изофермент цитохрома P450

CYP2C — изофермент цитохрома P450

CYP2C19 — изофермент цитохрома P450

CYP2C8 — изофермент цитохрома P450

CYP2C9 — изофермент цитохрома P450

CYP2D6 — изофермент цитохрома P450

CYP2D9 — изофермент цитохрома P450

CYP3A4 — изофермент цитохрома P450

CYP3A5 — изофермент цитохрома P450

CYP450 — система ферментов цитохрома P450

DAC — наименование лекарственного средства, принятое в Германии

DCF — наименование лекарственного средства, принятое во Франции

Hb — гемоглобин

IC_{50} — концентрация, вызывающая 50% ингибирование

Ig — иммуноглобулин

JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии

НЮА — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

P-gp — Р-гликопротеин

pH — водородный показатель

Ph. Eur. — Европейская Фармакопея

q.s. — в достаточном количестве

QRS — первая фаза желудочкового комплекса на ЭКГ, отражающая процесс деполяризации желудочков

QT — продолжительность желудочкового комплекса на ЭКГ, отражающая длительность электрической систолы желудочков

$T_{1/2}$ — период полувыведения

$T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$)

Tx — тромбоксан

USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США

USP — Фармакопея США

V_d — объем распределения

V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии

WPW-синдром — синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови

$^{\circ}\text{C}$ — градус Цельсия

‰ — промилле

$\ast$ — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС

5-HT — серотонин

$\clubsuit$ — препарат безрецептурного отпуска

БАД — средство, зарегистрированное как БАД

 — лекарственное средство, включенное в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации

 — лекарственное средство, включенное в список Сильнодействующих и ядовитых веществ

in vitro — процесс или реакция в искусственной среде (в пробирке)

in vivo — процесс или реакция в живом организме

MedDRA — Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИХ РАСШИФРОВКОЙ

Гель д/наружн. прим. — гель для наружного применения

Капли д/приема внутрь гомеопат. — капли для приема внутрь гомеопатические
капс. — капсулы

конц. для р-ра д/инф. — концентрат для приготовления раствора для инфузий

Лиоф. д/р-ра для в/м введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра для в/м и парабульб. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения

Р-р д/ин. — раствор для инъекций

р-р д/инф. — раствор для инфузий

р-р д/местн. и наружн. прим. — раствор для местного и наружного применения

р-р для в/в введ. — раствор для внутривенного введения

р-р для в/в и п/к введ. — раствор для внут-

ривенного и подкожного введения

р-р для в/м введ. — раствор для внутримышечного введения

р-р для п/к введ. — раствор для подкожного введения

Сусп. д/ин. — суспензия для инъекций

сусп. для п/к введ. — суспензия для подкожного введения

Табл. — таблетки

табл. п.о. — таблетки, покрытые оболочкой

табл. п.п.о. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой

табл. п.п.о. пролонг. — таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

табл. подъязычн. — таблетки подъязычные

табл. пролонг. — таблетки пролонгированного действия

табл. с модиф. высвоб. — таблетки с модифицированным высвобождением

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Указатель содержит информацию о производителях лекарственных средств, применяемых в эндокринологии, или их представителях в России. Приведены сокращенное русское наименование производителя, адрес в России и список препаратов или изделий, описания которых размещены в данном выпуске **Доктора**.

Все сведения (логотип, адресные данные, адрес сайта в Интернете, телефоны, факсы, e-mail), помещенные в эту главу, согласованы с производителем.

Ссылки на страницы описаний препаратов приведены прямым шрифтом, на страницы с указанием действующего вещества — курсивом.



Байер ХелсКэр АГ (Германия)

В России:

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва,

ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 2

тел.: (495) 231-12-00

факс: (495) 231-12-02

www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare — одна из наиболее прогрессивных инновационных компаний в сфере фармацевтики и производства продукции медицинского назначения в мире. Миссия субконцерна — создание и производство инновационных продуктов, улучшающих здоровье людей и животных во всем мире.

Bayer HealthCare — активно развивающаяся компания, осуществляет коммерческие операции по всему миру. В состав субконцерна входят четыре подразделения.

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

Продуктовый портфель подразделения Pharmaceuticals включает рецептурные препараты, которые назначаются как

терапевтами, так и врачами-специалистами. Подразделение на сегодняшний день занимает лидирующую позицию в сфере фармацевтики в Германии.

АНЖЕЛИК® (табл. п.п.о.)	35, 167
АНЖЕЛИК® МИКРО (табл. п.п.о.)	44, 167
НЕБИДО® (р-р для в/м введ.)	216, 282

Байер Консьюмер Кэр АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

КАЛЬЦЕМИН (табл. п.п.о.)	171
КАЛЬЦЕМИН® АДВАНС (табл. п.п.о.)	174

-Heel

Биологише Хайльмитель Хесль ГмбХ (Германия)

Эксклюзивный дистрибьютор в России:

ООО «АРНЕБИЯ»

115193, Москва,

ул. Южнопортовая, 6/28

тел.: (495) 380-14-67

факс: (495) 737-32-60

www.arnebia.ru

ГИНЕКОХЕЛЬ® (капли д/приема внутрь гомеопат.)	111
---	-----

**ВЕРТЕКС (Россия)**

Россия, 199106, Санкт-Петербург, ВО,
24-я линия, 27а
тел./факс: (7-812) 329-56-84, 329-30-42
e-mail: vertex@vertex.spb.ru

ДИЛАПРЕЛ® (капс.) 147, 272

**Ворлд Медицин Лимитед (Великобритания)**

Ground Floor, Gadd House,
Arcadia Avenue, Finchley, London N3
2JU, United Kingdom
Tel: +44 (0) 845 0 66 33 00
Fax: +44 (0) 845 0 66 33 01
E-mail: info@worldmedicinegroup.com
www.worldmedicinegroup.com

В России:

ООО «ТРОКАС ФАРМА»
141400, Московская обл., г. Химки,
ул. Спартаковская, 5, корп. 7, офис 8
Тел./факс: (8-800) 700-45-69
E-mail: info@worldmedicine.ru
www.worldmedicine.ru

КОКАРНИТ (лиоф. д/р-ра
для в/м введ.) 176

**Зентива Фарма**

125009, Москва, ул. Тверская, 22
тел.: (495) 721-14-00, 721-16-67,
721-16-68
факс: (495) 721-14-11

ЛОЗАП (табл. п.п.о.) 197, 208
ТОРВАКАРД (табл. п.п.о.) 64, 287

**ГЕРОФАРМ (Россия)**

191144, Санкт-Петербург,
Дегтярный пер., 11, лит. Б
тел.: (812) 703-79-75
(многоканальный)
факс: (812) 703-79-76
тел. горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.gerofarm.ru

РЕТИНАЛАМИН® (лиоф.
д/р-ра для в/м и парабулб.
введ.) 273
РИНСУЛИН® НПХ (сусп.
для п/к введ.) 168, 274
РИНСУЛИН® Р (р-р д/ин.) ... 167, 278

**КРКА (Словения)****В России:**

125212, Москва,
Головинское шоссе, 5, корп. 1, эт. 22,
Бизнес-Центр «Водный»
тел.: (495) 981-10-95
факс: (495) 981-10-91
www.krka.ru

АТОРИС® (табл. п.п.о.) 64
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ
(капс.) 84, 113
ЛОРИСТА® (табл. п.п.о.) 208
ОРСОТЕН® (капс.) 264
ОРСОТЕН® СЛИМ (капс.) ... 264, 268



Лаборатории Сервье (Франция)

В России:

Представительство АО «Лаборатории Сервье»

115054, Москва,

Павелецкая пл., 2, стр. 3

тел.: (495) 937-07-00

факс: (495) 937-07-01

www.servier.ru

Компания «Сервье», основанная в 1954 году в Орлеане доктором Жаком Сервье, является лидирующей независимой фармацевтической компанией Франции и второй по величине французской фармацевтической компанией в мире. Деятельность «Сервье» базируется на научных исследованиях и инновациях. Компания представлена в 146 странах и насчитывает более 21 400 сотрудников, в том числе 3 000 ученых, работающих в области R&D. 28% оборота компании инвестируется в научные исследования и разработки новых препаратов.

«Сервье» успешно работает в России более 23 лет. В портфеле компании представлены оригинальные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний вен, респираторных заболеваний, сахарного диабета, а также заболеваний в таких областях как ревматология, нейропсихиатрия и онкология.

Международные центры по терапевтическим исследованиям расположены в 19 странах. Центры обеспечивают сложную организацию и проведение крупномасштабных клинических исследований, необходимых при разработке лекарственных препаратов. Исследовательская группа «Сервье» располагает мощным производственным блоком, состоящим из 2 химических производств во Франции и Испании, 9 фармацевтических комплексов во Фран-

ции, Ирландии, Испании, Египте, Польше, Марокко, Китае, Бразилии и России. С декабря 1995 года компания «EGIS», фармацевтическая компания Венгрии, входит в группу компаний «Сервье».

С 1997 года компания начала привлекать российские центры к участию в международных клинических исследованиях. А в 2000 году в Москве был открыт Центр клинических исследований «Сервье», в работе которого приоритетное внимание уделяется безопасности пациентов и достоверности полученных данных.

Более 1000 сотрудников работают в России. Компания представлена более чем в 50 городах. Головной офис компании расположен в Москве. И 10 региональных представительств находятся в городах: Санкт-Петербург, Воронеж, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Новосибирск, Екатеринбург, Омск, Красноярск, Хабаровск.

«Сервье» — российский производитель. С 2009 года, осуществляется перевод портфеля «Сервье» в России на локальное производство «Сердикс». Первоначальные инвестиции в строительство современного завода в соответствии с Европейскими стандартами (GMP) составили более 45 миллионов евро. Общая площадь территории — 80 000 кв. метров. На заводе работает 150 высококвалифицированных специалистов.

Предприятие производит лекарства, используемые в системе российского здравоохранения, и отвечает приоритетам страны по развитию высокотехнологичной фармацевтической отрасли. 80% объема лекарственных препаратов «Сервье», реализуется в России — 7 препаратов по полному циклу (импорт субстанции), 3 препарата — упаковка, с планом полного цикла.

Таким образом, компания «Сервье», в рамках своего международного развития, стала также и российским производителем лекарственных препаратов.

ДИАБЕТОН® МВ (табл. с модиф. высвоб.) 113, 138

НОЛИПРЕЛ® А (табл. п.п.о.) 226, 272
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (табл. п.п.о.) 240, 272



МЕРК СЕРОНО

Подразделение компании Мерк КГаА (Германия)

В России:

ООО «Мерк»

115054, Москва,

ул. Валовая, 35

тел.: (495) 937-33-04

факс: (495) 937-33-05

e-mail: safety@merck.ru

www.merck.ru

www.merckserono.ru

ГЛЮКОВАНС® (табл. п.п.о.) 113
ГЛЮКОФАЖ® (табл. п.п.о.) 121, 213
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (табл. пролонг.) 127, 213
ЙОДБАЛАНС™ (табл.) 168, 171
ТИРОЗОЛ® (табл. п.п.о.) 282
ЭУТИРОКС® (табл.) 183, 350



Новартис Фарма (Швейцария)

В России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, Москва,

Ленинградский пр-т, 72, корп. 3

тел.: (495) 967-12-70

факс: (495) 967-12-68

www.novartis.com

ГАЛВУС (табл.) 87, 89
ГАЛВУС МЕТ (табл. п.п.о.) 86, 98



САНОФИ-АВЕНТИС

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп» (Франция)

В России:

125009, Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

факс: +7 (495) 721-14-11

www.sanofi-aventis.ru

АПРОВЕЛЬ® (табл. п.п.о.) 55, 168
ЛИКСУМИЯ® (р-р для п/к введ.) 183
ТРЕНТАЛ® 400 (табл. п.п.о. пролонг.) 272, 298
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (р-р для в/в введ.) 314, 348

Пфайзер ООО

ДОСТИНЕКС® (табл.) 162, 171



Софарма АО (Болгария)

Болгария, г. София

ул. Илиенское шоссе, 16

В России:

Представительство АО Софарма

109429, Москва, МКАД 14-й км, 10

тел.: (495) 786-22-26

ТРОКСЕРУТИН ВРАМЕД (гель д/наружн. прим.; капс.) 303

**Такеда Фармасьютикалс****В России:**

Офис в Москве:
119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр
«Фьюжн-Парк»
тел.: (495) 933-55-11
факс: (495) 502-16-25
www.takeda.com.ru

АКТОВЕГИН® (р-р д/ин.; р-р
д/инф.; табл. п.о.) 24

**Тева (Израиль)****В России:**

115054, Москва, ул. Валуевская, 35
тел.: (495) 644-22-34
факс: (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА® (капс.) 29, 35

**Техномедсервис (Россия)**

Юридический адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
Почтовый адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
тел.: (495) 739-50-52
факс: (495) 234-46-99
e-mail: info@derinat.ru
www.derinat.ru

ДЕРИНАТ® (р-р д/местн. и
наружн. прим.) 134, 216



**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Фарм-Синтез ЗАО (Россия)

115419, Москва, 2-й Рошинский пр., 8
тел.: (495) 796-94-33
факс: (495) 796-94-34
e-mail: info@pharm-sintez.ru

ОКТРЕОТИД (р-р для в/в и
п/к введ.) 257

**Фармак (Украина)**

04080, Украина, Киев, ул. Фрунзе, 63
Представительство в России:
121357, Москва, Кутузовский просп., 65
тел.: +7 (495) 440-07-85
факс: +7 (495) 440-34-45
e-mail: farmak.ua@gmail.com
www.farmak.ua

БЕТАСПАН® ДЕПО (сусп.
д/ин.) 76

ВИТАКСОН® (р-р для в/м
введ.) 87, 272

НЕЙРОЛИПОН (капс.; конц.
для р-ра д/инф.) 222, 282

**Фармстандарт (Россия)**

Россия, 141701, Московская обл.,
г. Долгопрудный, Лихачевский пр., 5Б
тел./факс: (495) 970-00-30/32

КОМБИЛИПЕН (р-р для в/м
введ.) 180

КОМБИЛИПЕН ТАБС
(табл. п.п.о.) 181

МИНИРИН® (табл. подъя-
зычн.) 138, 213

ОКТОЛИПЕН® (капс.; табл.
п.п.о.) 254, 282



STADA

C I S

ШТАДА СНГ (Россия)

603950, Нижний Новгород,
ул. Салганская, 7
тел.: +7 (831) 278-80-88
факс: +7 (831) 430-72-13
Московское представительство
STADA CIS:
119017, Москва,
ул. Б. Ордынка, 44, стр. 4
тел.: +7 (495) 797-31-10
факс: +7 (495) 797-31-11
www.stada.ru

ДОКСИ-ХЕМ (капс.) 160, 176

**ЭГИС ЗАО Фармацевтический завод (Венгрия)**

H-1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38,
Hungary
tel.: (36 1) 803-55-55
fax: (36 1) 803-55-29

В России:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия), г. Москва
121108, Москва, ул. Ивана Франко, 8
тел.: (495) 363-39-66
факс: (495) 789-66-31
e-mail: moscow@egis.ru
www.egis.ru

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) — это признанный на международном уровне производитель лекарственных средств самых разных фармакологических групп, который использует в своей работе передовые научно-иссле-

довательские технологии, высоко инновационные подходы в области разработок генерических препаратов.

Деятельность компании «ЭГИС» охватывает все сферы производственно-сбытовой цепочки в фармацевтической промышленности: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продажи и маркетинга.

Цель компании заключается в постоянно расширяющемся продуктовым портфеле; продукция компании обеспечивает современное лечение и способствует улучшению качества и продлению жизни пациентов. В настоящий момент ассортимент компании насчитывает 554 препарата (различных форм и дозировок), которые относятся к 150 группам препаратов и содержат 132 вида активных ингредиентов.

БЕТАДИН® (р-р д/местн. и наружн. прим.) 75, 272
ХАРТИЛ® (табл.) 272, 314
ЭГИЛОК® (табл.) 213, 340


Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария)**В России:**

123317, Москва, Пресненская наб., 10
тел.: +7(495) 258-50-01

ФОРСТЕО® (р-р для п/к введ.) 282, 305
ХУМАЛОИ® (р-р для в/в и п/к введ.) 167, 321
ХУМАЛОИ® МИКС 25 (сусп. для п/к введ.) 167, 328
ХУМАЛОИ® МИКС 50 (сусп. для п/к введ.) 167, 334

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Эндокринология 2016**.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препаратов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Эндокринология 2016**, кроме того, и название фирмы-производителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) прямым шрифтом указан номер страницы в Главе 2 или 3.

Особенностью перечня является то, что он дополнен сведениями о препаратах, не участвующих в этом выпуске, но находящихся в обращении и имеющих высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Эти препараты не имеют собственных описаний в Главе 2, но при наличии информационной замены в виде описания препарата-синонима, указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 2.

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавитном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Главе 2 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препарата-синонима.

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин., р-р д/инф., табл. п.о. (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 24, 28

АКТРАПИД® НМ: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 278

АКТРАПИД® НМ ПЕНФИЛ®: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 278

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА®: капс. (*Альфа-кальцидол**) 29, 35

АНЖЕЛИК®: табл. п.п.о. (*Дроспиренон + Эстрадиол**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 35, 167

АНЖЕЛИК® МИКРО: табл. п.п.о. (*Дроспиренон + Эстрадиол**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 44, 167

АПРОВЕЛЬ®: табл. п.п.о. (*Ирбесартан**) (*Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»*) 55, 168

АТОРИС®: табл. п.п.о. (*Аторвастатин**) (*KRKA*) 64

БЕРГОЛАК: табл. (*Каберголин**, см. ДОСТИНЕКС®) 162

БЕРЛИТИОН® 600: конц. для р-ра д/инф. (*Тиоктовая кислота*, см.

НЕЙРОЛИПОН, ОКТОЛИПЕН®) 222, 254

БЕТАДИН®: р-р д/местн. и наружн. прим. (*Повидон-йод*) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) 75, 272

БЕТАСПАН® ДЕПО: сусп. д/ин. (*Бетаметазон**) (*Фармак ПАО*) 76

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. (*Гинкго двулопастного листьев экстракт*) (*KRKA*) 84, 113

БЛОКТРАН®: табл. п.п.о. (*Лозартан**, см. ЛОЗАП, ЛОРИСТА®) . . . 197, 208

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. (*Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин]**) (*Фармак ПАО*) 87, 272

ГАЛВУС: табл. (*Вилдаглиптин**) (*Novartis Pharma*) 87, 89

ГАЛВУС МЕТ: табл. п.п.о. (*Вилдаглиптин + Метформин**) (*Novartis Pharma*) 86, 98

ГИНЕКОХЕЛЬ®: капли д/приема внутрь гомеопат. (*Biologische Heilmittel Heel GmbH*) 111

ГИНГКО БИЛОБА: капс. (*Гинкго двулопастного листьев экстрект*, см. БИЛОБИЛ® ФОРТЕ). 84

ГЛИФОРМИН: табл. п.п.о. (*Метформин**, см. ГЛЮКОФАЖ®) 121

ГЛЮКОВАНС® : табл. п.п.о. (Глибенкламид + Метформин*) (МЕРК СЕРОНО).....	113
ГЛЮКОФАЖ® : табл. п.п.о. (Метформин*) (МЕРК СЕРОНО) ...	121, 213
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ : табл. пролонг. (Метформин*) (МЕРК СЕРОНО).....	127, 213
ДЕРИНАТ® : р-р д/местн. и на- ружн. прим. (Натрия дезоксири- бонуклеат) (Техномедсервис).....	134, 136, 216
ДИАБЕТОН® МВ : табл. с модиф. высвоб. (Гликлазид*) (Les Labo- ratoires Servier).....	113, 138
ДИЛАПРЕЛ® : капс. (Рамип- рил*) (ВЕРТЕКС).....	147, 272
ДИПРОСПАН® : сусп. д/ин. (Бе- таметазон*, см. БЕТАСПАН® ДЕПО).....	76
ДОКСИ-ХЕМ : капс. (Кальция добезилат*) (STADA CIS).....	160, 176
ДОСТИНЕКС® : табл. (Каберго- лин*) (Пфайзер ООО).....	162, 171
ЙОДБАЛАНС™ : табл. (Калия йодид) (МЕРК СЕРОНО).....	168, 171
КАЛЬЦЕМИН : табл. п.п.о. (Bay- er Consumer Care AG).....	171
КАЛЬЦЕМИН® АДВАНС : табл. п.п.о. (Bayer Consumer Care AG)	174
КОКАРНИТ : лиоф. д/р-ра для в/м введ. (World Medicine Limited)	176
КОМБИЛИПЕН : р-р для в/м введ. (Фармстандарт ОАО).....	180
КОМБИЛИПЕН ТАБС : табл. п.п.о. (Фармстандарт ОАО).....	181
ЛИКСУМИЯ® : р-р для п/к введ. (Ликсисенатид*) (Представите- льство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»).....	183
ЛИПРИМАР® : табл. п.о. (Атор- вастатин*, см. ТОРВАКАРД)	287
ЛОЗАП : табл. п.п.о. (Лозартан*) (Зентива Фарма).....	197, 208
ЛОЗАРТАН : табл. п.п.о. (Лозар- тан*, см. ЛОЗАП, ЛОРИСТА®)	197, 208
ЛОРИСТА® : табл. п.п.о. (Лозар- тан*) (KRKA).....	208
МЕТФОРМИН : табл. п.п.о. (Метформин*, см. ГЛЮКО- ФАЖ®).....	121
МЕТФОРМИН-ТЕВА : табл. п.п.о. (Метформин*, см. ГЛЮ- КОФАЖ®).....	121
МИНИРИН® : табл. подязычн. (Десмопрессин*) (Фармстан- дарт ОАО).....	138, 213
НЕБИДО® : р-р для в/м введ. (Те- стостерон*) (Bayer Pharmaceuti- cals AG).....	216, 282
НЕЙРОЛИПОН : капс., конц. для р-ра д/инф. (Тиоктовая кисло- та) (Фармак ПАО).....	222, 224, 282
НОЛИПРЕЛ® А : табл. п.п.о. (Пе- риндоприла аргинин + Индапа- мид) (Les Laboratoires Servier)	226, 272
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ : табл. п.п.о. (Периндоприла аргинин + Индапамид, см. НОЛИП- РЕЛ® А, НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ)	226, 240
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ : табл. п.п.о. (Периндоприла аргинин + Индапамид) (Les Laboratoires Servier).....	240, 272
ОКТОЛИПЕН® : капс., табл. п.п.о. (Тиоктовая кислота) (Фарм- стандарт ОАО).....	254, 282
ОКТРЕОТИД : р-р для в/в и п/к введ. (Октреотид*) (Фарм-Син- тез ЗАО).....	257
ОРСОТЕН® : капс. (Орлистат*) (KRKA)	264
ОРСОТЕН® СЛИМ : капс. (Орли- стат*) (KRKA).....	264, 268
РЕТИНАЛАМИН® : лиоф. д/р-ра для в/м и парабулб. введ. (ГЕРО- ФАРМ).....	273
РИНСУЛИН® НПХ : сусп. для п/к введ. (Инсулин-изофан [че- ловеческий генно-инженер- ный]*) (ГЕРОФАРМ).....	168, 274
РИНСУЛИН® Р : р-р д/ин. (Ин- сулин растворимый [челове- ческий генно-инженерный]*) (ГЕ- РОФАРМ).....	167, 278
ТИОГАММА® : капс. (Тиоктовая кислота, см. НЕЙРОЛИПОН, ОКТОЛИПЕН®).....	222, 254
ТИОКТАЦИД® БВ : табл. п.п.о. (Тиоктовая кислота, см. ОКТО- ЛИПЕН®).....	254
ТИРОЗОЛ® : табл. п.п.о. (Тиам- зол*) (МЕРК СЕРОНО).....	282

ТОРВАКАРД: табл. п.п.о. (*Атор-
вастатин**) (Зентива Фарма)..... 64, 287

ТОРВАКАРД: табл. п.п.о. (*Аторвастатин**)

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. про-
лонг. (*Пентоксифиллин**) (Пред-
ставительство Акционерного обще-
ства «Санофи-авентис груп»)..... 272, 298

ТРОКСЕРУТИН ВРАМЕД: гель
д/наружн. прим., капс. (*Троксеру-
тин**) (Sopharma AD)..... 303

ТУЛИП®: табл. п.о., табл. п.п.о.
(*Аторвастатин**, см. ТОРВА-
КАРД)..... 287

ФОРСТЕО®: р-р для п/к введ. (*Те-
рипаратид**) (Lilly)..... 282, 305

ХАРТИЛ®: табл. (*Рамиприл**)
(EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 272, 314

ХУМАЛОГ®: р-р для в/в и п/к
введ. (*Инсулин лизпро**) (Lilly) 167, 321

ХУМАЛОГ® МИКС 25: сусп. для
п/к введ. (*Инсулин лизпро двух-
фазный*) (Lilly)..... 167, 328

ХУМАЛОГ® МИКС 50: сусп. для
п/к введ. (*Инсулин лизпро двух-
фазный*) (Lilly)..... 167, 334

ЭГИЛОК®: табл. (*Метопролол**)
(EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 213, 340

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н: р-р для в/в
введ. (*Фосфолипиды*) (Представи-
тельство Акционерного общества
«Санофи-авентис груп»)..... 314, 348

ЭУТИРОКС®: табл. (*Левотирок-
син натрия**) (МЕРК СЕРОНО)..... 183, 350

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

Указатель синонимов лекарственных средств — уникальный помощник врачей, фармацевтов и провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и производства альтернативной замены.

Данный указатель содержит расположенные в алфавитном порядке названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых размещены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы (через тире) и индекса информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v) в ‰, по значению которого ранжируются препараты. Информационный спрос — результат преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов. В указателе препараты расположены в порядке убывания I_v . Рейтинг получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных сайта RLSNET®.RU.

В указателе приведены данные о синонимах лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых в эндокринологии. Синонимами считаются препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ. При этом следует иметь в виду, что в зависимости от технологии изготовления, лекарственной формы и вспомогательных веществ, препараты с одинаковым действующим веществом могут отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Поэтому их не следует рассматривать как абсолютно эквивалентные с терапевтической точки зрения, и только врач, руководствуясь официальной информацией о конкретном препарате, может произвести правильное назначение.

Альфакальцидол*

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА® —
капс. 0,33

Аторвастатин*

АТОРИС® — табл. п.п.о. 0,68
ЛИПРИМАР® — табл.
п.о. 0,33

ТОРВАКАРД — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,27

ТУЛИП® — табл. п.о.,
табл. п.п.о. 0,09

Бетаметазон*

ДИПРОСПАН® —
сусп. д/ин. 1,43

БЕТАСПАН® ДЕ-
ПО — сусп. д/ин. 0,03

Витаглиттин + Метформин*

ГАЛВУС МЕТ — табл.
п.п.о. 0,23

Витаглиттин*

ГАЛВУС — табл. 0,23

Гинкго двулопастного листаев экстракт

БИЛОБИЛ® ФОР-
ТЕ — капс. 0,40

ГИНКГО БИЛОБА —

капс. 0,07

Глибенкламид + Метформин*

ГЛЮКОВАНС® —
табл. п.п.о. 0,13

Гликлазид*

ДИАБЕТОН® МВ —
табл. с модиф. вы-
своб. 0,52

Десмопрессин*

МИНИРИН® — табл.
подъязычн. 0,18

Дроципиренон + Эстрадиол*

АНЖЕЛИК® — табл.
п.п.о. 0,32

АНЖЕЛИК® МИК-
РО — табл. п.п.о. 0,09

Инсулин лизпро двухфазный

ХУМАЛОГ® МИКС
25 — сусп. для п/к введ. 0,05

ХУМАЛОГ® МИКС
50 — сусп. для п/к
введ. 0,02

Инсулин лизпро*

ХУМАЛОГ® — р-р для
в/в и п/к введ. 0,14

Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]*

АКТРАПИД® НМ
ПЕНФИЛЛ® — р-р
д/ин. 0,20

АКТРАПИД® НМ —
р-р д/ин. 0,07

РИНСУЛИН® Р — р-р
д/ин. 0,05

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]*

РИНСУЛИН®
НПХ — сусп. для п/к
введ. 0,04

Ирбесартан*

АПРОВЕЛЬ® — табл.
п.п.о. 0,17

Каберголин*

ДОСТИНЕКС® —
табл. 1,03

БЕРГОЛАК — табл. 0,06

Калия йодид

ЙОДБАЛАНС™ —
табл. 0,10

Кальция добезилат*

ДОКСИ-ХЕМ — капс. 0,12

*Левотироксин натрия**

ЭУТИРОКС® — табл. ... 1,05

*Ликсисенатид**

ЛИКСУМИЯ® — р-р

для п/к введ. ... 0,04

*Лозартан**

ЛОРИСТА® — табл.

п.п.о. ... 1,28

ЛОЗАП — табл.

п.п.о. ... 1,05

БЛОКТРАН® — табл.

п.п.о. ... 0,11

ЛОЗАРТАН — табл.

п.п.о. ... 0,06

*Метопролол**

ЭГИЛОК® — табл. ... 1,13

*Метформин**

ГЛЮКОФАЖ® —

табл. п.п.о. ... 0,76

МЕТФОРМИН —

табл. п.п.о. ... 0,52

ГЛЮКОФАЖ®

ЛОНГ — табл. пролонг. ... 0,30

ГЛИФОРМИН —

табл. п.п.о. ... 0,09

МЕТФОРМИН-ТЕ-

ВА — табл. п.п.о. ... 0,06

Натрия дезоксирибонуклеат

ДЕРИНАТ® — р-р

д/местн. и наружн.

прим. ... 1,84

*Октреотид**

ОКТРЕОТИД — р-р

для в/в и п/к введ. ... 0,21

*Орлистат**

ОРСОТЕН® — капс. ... 0,37

ОРСОТЕН® СЛИМ —

капс. ... 0,10

*Пентоксифиллин**

ТРЕНТАЛ® 400 —

табл. п.п.о. пролонг. ... 0,22

*Периндоприла аргинин +**Индапамид*

НОЛИПРЕЛ® А —

табл. п.п.о. ... 0,63

НОЛИПРЕЛ® А

ФОРТЕ — табл. п.п.о. ... 0,26

НОЛИПРЕЛ® А

БИ-ФОРТЕ — табл.

п.п.о. ... 0,18

*Пиридоксин + Тиамин +**Цианокобаламин + [Лидо-**каин]**

ВИТАКСОН® — р-р

для в/м введ. ... 0,07

Повидон-йод

БЕТАДИН® — р-р

д/местн. и наружн.

прим. ... 0,68

*Рамиприл**

ХАРТИЛ® — табл. ... 0,29

ДИЛАПРЕЛ® — капс. ... 0,03

*Терипаратид**

ФОРСТЕО® — р-р для

п/к введ. ... 0,04

*Тестостерон**

НЕБИДО® — р-р для

в/м введ. ... 0,22

*Тиамазол**

ТИРОЗОЛ® — табл.

п.п.о. ... 0,38

Тиоктовая кислота

ОКТОЛИПЕН® —

капс., табл. п.п.о. ... 0,75

ТИОГАММА® — капс. ... 0,41

ТИОКТАЦИД® БВ —

табл. п.п.о. ... 0,29

БЕРЛИТИОН®

600 — конц. для р-ра

д/инф. ... 0,08

НЕЙРОЛИПОН —

капс., конц. для р-ра

д/инф. ... 0,08

*Троксерутин**

ТРОКСЕРУТИН

ВРАМЕД — гель

д/наружн. прим.,

капс. ... 0,13

Фосфолипиды

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н —

р-р для в/в введ. ... 0,31

ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО МКБ-10

Указатель основан на принятой Минздравом России в 1997 году Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр — МКБ-10.

Данный указатель содержит торговые названия лекарственных средств, применяемых в эндокринологии (рубрики МКБ-10 E00-E07, E10-E16, E20-E35, E65-E90, E91 класса IV и некоторые рубрики классов VI, VII, IX, XIII, XIV, XV, XVIII, XX и XXI). Последним уровнем является трехзначный по МКБ-10. Рядом с торговым названием лекарственного средства приводятся его лекарственные формы и фирма-изготовитель. Все торговые названия имеют ссылку на страницу его описания (прямой шрифт).

КЛАСС IV. E00-E90. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

E00-E07. Болезни щитовидной железы

E00. Синдром врожденной йодной недостаточности (E00.9 Синдром врожденной йодной недостаточности неуточненный)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 168

E01. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 168

ЭУТИРОКС®: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 350

E02. Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности

ЭУТИРОКС®: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 350

E03. Другие формы гипотиреоза

ЭУТИРОКС®: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 350

E04. Другие формы нетоксического зоба (E04.0 Нетоксический диффузный зоб)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 168

E05. Тиреотоксикоз [гипертиреоз] (E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом)

ТИРОЗОЛ™: табл. п.п.о.
(МЕРК СЕРОНО) 282

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC) ... 340

ЭУТИРОКС®: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 350

E07. Другие болезни щитовидной железы (E07.8.0* Эутиреоидный синдром)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 168

ЭУТИРОКС®: табл.
(МЕРК СЕРОНО) 350

E10-E14. Сахарный диабет

E10. Инсулинозависимый сахарный диабет

РИНСУЛИН® НПХ:
сусп. для п/к введ. (ГЕРОФАРМ) 274

РИНСУЛИН® Р: р-р д/ин. (ГЕРОФАРМ) ... 278

ХУМАЛОГ™: р-р для в/в и п/к введ. (Lilly) 321

ХУМАЛОГ™ МИКС 25:
сусп. для п/к введ. (Lilly) ... 328

ХУМАЛОГ™ МИКС 50:
сусп. для п/к введ. (Lilly) ... 334

E11. Инсулинонезависимый сахарный диабет

ГАЛВУС: табл. (Novartis Pharma) 89

ГАЛВУС MET: табл.
п.п.о. (Novartis Pharma) ... 98

ГЛЮКОВАНС®: табл.
п.п.о. (МЕРК СЕРОНО) ... 113

ГЛЮКОФАЖ®: табл.
п.п.о. (МЕРК СЕРОНО) ... 121

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ:
табл. пролонг. (МЕРК СЕРОНО) 127

ДИАБЕТОН® МВ: табл.
с модиф. высвоб. (Les Laboratoires Servier) ... 138

ЛИКСУМИЯ®: р-р для п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Саанофи-авентис груп») 183

НОЛИПРЕЛ® А: табл.
п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 226

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл. п.п.о. (Les Laboratoires Servier) 240

РИНСУЛИН® НПХ:
сусп. для п/к введ. (ГЕРОФАРМ) 274

РИНСУЛИН® Р: р-р д/ин. (ГЕРОФАРМ) ... 278

ХУМАЛОГ™: р-р для в/в и п/к введ. (Lilly) 321

E14. Сахарный диабет неуточненный

АТОРИС®: табл. п.п.о. (KRKA) 64

БЕТАДИН®: р-р д/местн. и наружн. прим. (EGIS Pharmaceuticals PLC) ... 75

ДЕРИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим. (*Техно-медсервис*)..... 136

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (*ВЕРТЕКС*)..... 147

ТОРВАКАРД: табл. п.п.о. (*Зентива Фарма*) 287

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*)... 298

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н: р-р для в/в введ. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*) 348

E20-E35. Нарушения других эндокринных желез

E20. Гипопаратиреоз

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА®: капс. (*Teva*) 29

E21. Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной [околощитовидной] железы

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА®: капс. (*Teva*) 29

E22. Гиперфункция гипофиза (E22.1 Гиперпролактинемия, E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм)

ДОСТИНЕКС®: табл. (*Пфайзер ООО*)..... 162

ОКТРЕОТИД: р-р для в/в и п/к введ. (*Фарм-Синтез ЗАО*)... 257

E23. Гипофункция и другие нарушения гипофиза (E23.2 Несахарный диабет)

МИНИРИН®: табл. подъязычн. (*Фармстандарт ОАО*)..... 213

НЕБИДО®: р-р для в/м введ. (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 216

E25. Адреногенитальные расстройства

БЕТАСПАН® ДЕПО: сусп. д/ин. (*Фармак ПАО*) 76

E27. Другие нарушения надпочечников (E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников)

БЕТАСПАН® ДЕПО: сусп. д/ин. (*Фармак ПАО*) 76

E29. Дисфункция яичек

НЕБИДО®: р-р для в/м введ. (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 216

E34. Другие эндокринные нарушения (E34.9 Эндокринное расстройство неуточненное)

ДОСТИНЕКС®: табл. (*Пфайзер ООО*)..... 162

ОКТРЕОТИД: р-р для в/в и п/к введ. (*Фарм-Синтез ЗАО*)... 257

E65-E68. Ожирение и другие виды избыточности питания

E66. Ожирение

ОРСОТЕН®: капс. (*KRKA*) 264

ОРСОТЕН® СЛИМ: капс. (*KRKA*) 268

E91*. Диагностика заболеваний эндокринной системы

ЭУТИРОКС®: табл. (*МЕРК СЕРОНО*) 350

КЛАСС VI. G00-G99. Болезни нервной системы

G60-G64. Полинейропатии и другие поражения периферической нервной системы

G63. Полинейропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках (G63.2 Диабетическая полинейропатия (E10-E14+ с общим четвертым знаком .4))

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф. (*Take-da Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 24

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. (*Фармак ПАО*) ... 87

КОКАРНИТ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*World Medicine Limited*) 176

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. (*Фармстандарт ОАО*)..... 180

КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. (*Фармстандарт ОАО*)..... 181

НЕЙРОЛИПОН: капс.; конц. для р-ра д/инф. (*Фармак ПАО*)..... 222

ОКТОЛИПЕН®: капс.; табл. п.п.о. (*Фармстандарт ОАО*)..... 254

КЛАСС VII. H00-H59. Болезни глаза и его придаточного аппарата

H30-H36. Болезни сосудистой оболочки и сетчатки

H36. Поражения сетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках (H36.0 Диабетическая ретинопатия (E10-E14+ с общим четвертым знаком .3))

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. (*KRKA*) 84

ДОКСИ-ХЕМ: капс. (*STADA CIS*) 160

РЕТИНАЛАМИН®:

лиоф. д/р-ра для в/м и парабутьб. введ. (ГЕРО-ФАРМ)..... 273

ТРОКСЕРУТИН ВРАМЕД: капс. (Sopharma AD)..... 303**КЛАСС IX. I00-I99. Болезни системы кровообращения**

I70-I79. Болезни артерий, артериол и капилляров

I79. Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках (I79.2 Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)..... 24

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 298

КЛАСС XIII. M00-M99. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

M80-M94. Остеопатии и хондропатии

M80-M85. Нарушения плотности и структуры кости

M81. Остеопороз без патологического перелома (M81.0 Постменопаузальный остеопороз, M81.9 Остео-

пороз неуточненный)

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА®: капс. (Teva)..... 29

АНЖЕЛИК®: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 35

АНЖЕЛИК® МИКРО: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 44

КАЛЬЦЕМИН: табл. п.п.о. (Bayer Consumer Care AG)..... 171

КАЛЬЦЕМИН® АД-ВАНС: табл. п.п.о. (Bayer Consumer Care AG)..... 174

ФОРСТЕО®: р-р для п/к введ. (Lilly)..... 305

КЛАСС XIV. N00-N99. Болезни мочеполовой системы

N00-N08. Гломерулярные болезни

N08. Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках (N08.3 Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10-14+ с общим четвертым знаком .2))

АПРОВЕЛЬ®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 55

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (ВЕРТЕКС)..... 147

ДОКСИ-ХЕМ: капс. (STADA CIS)..... 160

ЛОЗАП: табл. п.п.о. (Зентива Фарма)..... 197

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (KRKA)..... 208

ХАРТИЛ®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 314

КЛАСС XV. O00-O99. Беременность, роды и послеродовой период

O20-O29. Другие болезни матери, связанные преимущественно с беременностью

O24. Сахарный диабет при беременности

РИНСУЛИН® НПК: сусп. для п/к введ. (ГЕРОФАРМ)..... 274

РИНСУЛИН® Р: р-р д/ин. (ГЕРОФАРМ)..... 278

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



СОСТАВ

Раствор для инфузий

4 мг/мл, в растворе

натрия хлорида 0,9% 250 мл

активное вещество:

компоненты крови —
депротеинизированный
гемодериват крови те-
лят

25 мл
(соответствует 1 г сухой массы)

вспомогательные вещества: на-
трия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий

8 мг/мл, в растворе

натрия хлорида 0,9% 250 мл

активное вещество:

компоненты крови —
депротеинизированный ге-
модериват крови телят 50 мл

(соответствует 2 г сухой массы)
вспомогательные вещества: на-
трия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий

4 мг/мл, в растворе дек-

строзы 250 мл

активное вещество:

компоненты крови — де-
протеинизированный ге-
модериват крови телят 25 мл

(соответствует 1 г сухой массы)

вспомогательные вещества: дек-
строза; натрия хлорид; вода для
инъекций

Раствор для инъекций . 1 амп. (2 мл)

активное вещество:

актовегина концентрат
(в пересчете на сухой де-
протеинизированный ге-
модериват крови телят) 80 мг

вспомогательные вещества: на-
трия хлорид — 53,6 мг, вода для
инъекций — до 2 мл

Раствор для инъекций . 1 амп. (5 мл)

активное вещество:

актовегина концентрат
(в пересчете на сухой де-
протеинизированный ге-
модериват крови телят) 200 мг

вспомогательные вещества: на-
трия хлорид — 134 мг, вода для
инъекций — до 5 мл

Раствор для инъекций 1 амп. (10 мл)

активное вещество:

актовегина концентрат
(в пересчете на сухой де-
протеинизированный ге-
модериват крови телят) 400 мг

вспомогательные вещества: на-
трия хлорид — 268 мг, вода для
инъекций — до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор для инфузий:

прозрачный, от бесцветного до сла-
бо-желтого цвета раствор.

Раствор для инъекций: прозрачный,
желтоватый, практически свободный
от частиц.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ- СТВИЕ. Метаболическое.



A

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксанта. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинается проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).

Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

Для Актовегина раствора для инфузий в растворе натрия хлорида и раствора для инъекций

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).

Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижения фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, ЧМТ);

- заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения (пролежни), нарушение процессов заживления ран);
- профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии;
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);

Для Актовегина раствора для инфузий в растворе натрия хлорида и раствора для инъекций, дополнительно

- диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам.
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- отек легких;
- олигурия;
- анурия;
- задержка жидкости в организме.

С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия.

Для Актовегина раствора для инфузий в растворе декстрозы, дополнительно С осторожностью: сахарный диабет (1 фл. содержит 7,75 г декстрозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Использование препарата у беременных не вызывало негативного воздействия на мать или плод. Однако при применении у беременных женщин необходимо учитывать потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/а, в/в (в т.ч. в виде инфузии), в/м.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций рекомендуется проводить тест на наличие гиперчувствительности к препарату до начала инфузии.

Ишемический инсульт. 250–500 мл раствора для инфузий в растворе натрия хлорида (1000–2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 2 нед

или 20–50 мл раствора для инъекций (800–2000 мг препарата) в 200–300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/в капельно в течение 1 нед, далее — по 10–20 мл (400–800 мг препарата) в/в капельно ежедневно в течение 1 нед, далее — по 10–20 мл (400–800 мг препарата) в/в капельно в течение 2 нед. Затем — переход на таблетированную форму.

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга. 250–500 мл раствора для инфузий (1000–2000 мг препарата) в сутки или 5–25 мл раствора для инъекций (200–1000 мг препарата) в сутки в/в ежедневно в течение 2 нед с последующим переходом на таблетированную форму или далее — по 250 мл в/в несколько раз в неделю (для инфузий в растворе декстрозы).

Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия. 250 мл (1000 мг) раствора для инфузий в/а или в/в ежедневно или несколько раз в неделю с последующим переходом на таблетированную форму (для инфузий в растворе натрия хлорида). Или 20–30 мл раствора для инъекций (800–1200 мг препарата) в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/а или в/в ежедневно, в течение 4 нед.

Диабетическая полинейропатия. 250–500 мл раствора для инфузий в растворе натрия хлорида или 50 мл раствора для инъекций (2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму — 2–3 табл. 3 раза в день не менее 4–5 мес.

Заживление ран. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в ежедневно или несколько раз в неделю, в зависимости от скорости заживления. Или 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в/в или 5 мл в/м ежедневно или 3–4 раза в неделю, в зависимости от процесса заживления. Возможно совместное

применение с лекарственными формами Актовегина® для наружного применения.

Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в за день до начала и ежедневно во время лучевой терапии, а также в течение 2 нед после ее окончания с последующим переходом на таблетированную форму (для инфузий в растворе натрия хлорида). Скорость введения — около 2 мл/мин. Или 5 мл раствора для инъекций (200 мг) в/в ежедневно в перерывах радиационного воздействия.

Для Актовегина раствора для инъекций, дополнительно

Радиационный цистит. Трансуретрально, ежедневно, 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в сочетании с терапией антибиотиками. Скорость введения — около 2 мл/мин.

Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Инструкция по использованию ампул с точкой разлома

1. Расположить кончик ампулы точкой разлома вверх.
2. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз.
3. Отломить кончик ампулы по точке разлома движением от себя.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия), вплоть до анафилактического шока.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

Однако во избежание возможной фармацевтической несовместимости не рекомендуется добавлять другие ЛС к инфузионному раствору Актовегин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При многократных введениях раствора для инфузий следует контролировать во-

дно-электролитный баланс плазмы крови.

Инфузионный раствор и раствор для инъекций имеют слегка желтоватый оттенок. Интенсивность окраски может варьироваться от одной партии к другой в зависимости от особенностей использованных исходных материалов, однако это не сказывается отрицательно на активности препарата или его переносимости.

Не следует использовать непрозрачный раствор или раствор, содержащий посторонние частицы. После вскрытия флакона (ампулы), раствор нельзя хранить.

В случае в/м способа применения препарат вводят медленно, не более 5 мл. Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (2 мл в/м).

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для инфузий в растворе натрия хлорида 0,9%, 4 мг/мл, 8 мг/мл или в растворе декстрозы, 4 мг/мл. По 250 мл во флаконе для инфузий из бесцветного стекла (тип II по Европейской фармакопее), упоренном пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытый крышечкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Раствор для инъекций, 40 мг/мл. По 2, 5, 10 мл препарата в бесцветных стеклянных ампулах (тип I по Европейской фармакопее) с точкой разлома. По 5 амп. в пластиковой контурной ячейковой упаковке. По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок в картонной пачке. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АКТОВЕГИН® (ASTOVEGIN®)

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



табл. п.о. 200 мг,
фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Актовегин®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой 1 табл.
ядро

активное вещество:

депротенинизированный
гемодериват крови телят ... 200 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат; повидон-К90; тальк; МКЦ

оболочка: акации камедь; воск горный гликолевый; гипромеллозы фталат; диэтилфталат; краситель хинолиновый желтый лак алюминийевый; макрогол-6000; повидон-К30; сахароза; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, блестящие.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксикант. Актовегин® является гемодери-

ватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).

Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).

Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме.

До настоящего времени не обнаружено снижения фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например, печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- комплексная терапия метаболических и сосудистых нарушений головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, ЧМТ);
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);
- диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. *С осторожностью:* сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Допускается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1–2 табл. 3 раза в день, не разжевывая, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность лечения — 4–6 нед. При ДПН — 2000 мг/сут в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму — 2–3 табл. 3 раза в день в течение не менее 4–5 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (например, крапивница, отеки, лекарственная лихорадка). В таких случаях лечение препаратом Актовегин® необходимо прекратить. При необходимости проводят стандартную терапию аллергических реакций (антигистаминные средства и/или кортикостероиды).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. По 50 табл. во флаконах темного стекла с винтовой горловиной, укупоренные колпачками алюминиевыми с контролем первого вскрытия. 1 фл. помещают в пачку из картона.

В случае расфасовки и упаковки препарата на ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия: По 50 табл. во флаконах темного стекла с винтовой горловиной, укупоренные колпачками алюминиевыми с контролем первого вскрытия. 1 фл. помещают в пачку из картона. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

В случае расфасовки и/или упаковки препарата на ЗАО «ФармФирма «Сотекс» — по 10, 30, или 50 табл. во флаконах темного стекла с винтовой горловиной, укупоренные колпачками алюминиевыми с контролем первого вскрытия. 1 фл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АЛЬФА ДЗ-ТЕВА®
(ALPHA D3-TEVA®)

Альфакальцидол* 35

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)



капс. 0,5 мг или 0,25 мг,
фл. п/пропилен. 60, пач. картон. 1
капс. 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг,
фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Альфа ДЗ-Тева®

СОСТАВ

Капсулы 0,25/1 мг 1 капс.

активное вещество:

альфакальцидол 0,25 мкг
1 мкг

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная — 0,015/0,015 мг; пропилгаллат — 0,02/0,02 мг; витамин Е (d,l- α -токоферол) — 0,02/0,02 мг; этанол абсолютный — 1,145/1,144 мг; арахисовое масло — до 100/100 мг
мягкая желатиновая капсула: желатин — 48,55/48,27 мг; глицерол 85% — 11,7/11,88 мг; анидрисорб 85/70 (сорбитол — 24–40%, сорбитан — 20–30%, маннитол — 0–6%, высшие полиолы — 12,5–19%, вода — 15–17%) — 7,92/7,88 мг; железа оксид красный (E172) — 0,54/— мг; железа оксид желтый (E172) — —/0,05 мг; титана диоксид (E171) — —/0,68 мг; чернила черные пищевые A10379 (шеллак — 54%, железа оксид черный (E172) — 46%)

Капсулы 0,5 мкг 1 капс.

активное вещество:

альфакальцидол 0,5 мкг
вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная — 0,015 мг; пропилгаллат — 0,02 мг; альфа-токоферол — 0,02 мг; этанол — 1,145 мг; арахисовое масло — до 100 мг
мягкая желатиновая капсула: желатин — 48,35 мг; глицерол — 11,81 мг; анидрисорб 85/70 (сорбитол — 24–40%, сорбитан — 20–30%, маннитол — 0–6%, высшие полиолы — 12,5–19%, вода — 15–17%) — 7,89 мг; железа оксид красный (E172) — 0,043 мг; титана диоксид (E171) — 0,65 мг; чернила черные (шеллак — 54%, железа оксид черный (E172) — 46%)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы 0,25 мкг: овальные, красновато-коричневые, мягкие желатиновые капсулы с напечатанным «0,25» черной краской.

Капсулы 0,5 мкг: овальные, бледно-розовые, мягкие желатиновые капсулы с напечатанным «0,5» черной краской.

Капсулы 1 мкг: овальные, от кремового цвета до цвета слоновой кости, мягкие желатиновые капсулы с напечатанным «1,0» черной краской.

Содержимое капсул — масляный раствор бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Регулирующее кальций-фосфорный обмен.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Альфакальцидол (1 α -гидроксивитамин D₃) быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D₃, активный метаболит витамина D (кальцитриол), который действует как регулятор обмена кальция и фосфора. Повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках, восстанавливает положительный кальциевый баланс при лечении синдрома кальциевой мальабсорбции и снижает концентрацию в крови паратиреоидного гормона. Воздействуя на обе части процесса костного ремоделирования (резорбцию и синтез), альфакальцидол не только увеличивает минерализацию костной ткани, но и повышает ее упругость за счет стимулирования синтеза белков матрикса кости, костных морфогенетических белков, факторов роста кости, что способствует уменьшению частоты развития переломов.

У пациентов пожилого возраста на фоне эндокринно-иммунной дисфункции, в т.ч. дефицита продукции D-гормона (кальцитриола), происходит снижение общей мышечной массы (саркопения) и появление синдрома мышечной слабости (вследствие нарушения нормального функционирования нервно-мышечного аппарата), что сопровождается повышением риска падений и обусловленных этим травм и переломов. В ряде исследований было показано значительное снижение частоты падений пожилых пациентов при применении альфакаль-

цидола. Альфакальцидол стимулирует регенерацию мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь альфакальцидол быстро всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 8–12 ч после однократного приема альфакальцидола.

Метаболизм. Превращение альфакальцидола в кальцитриол (1,25-дигидроксиколекальциферол) происходит в печени путем гидроксирования по 25 атому углерода, причем процесс гидроксирования происходит очень быстро (носит субстрат-зависимый характер). В отличие от нативного витамина D альфакальцидол не нуждается в гидроксировании в почках, поэтому эффективен даже у пациентов со сниженной активностью почечной 1-альфа-гидроксилазы (патология почек, пожилой возраст).

ПОКАЗАНИЯ

- остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный);
- остеодистрофия при хронической почечной недостаточности;
- гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз;
- рахит и остеомалация, связанные с недостаточностью питания или всасывания;
- гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомалация;
- псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомалация;
- синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией);
- почечный ацидоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата;
- гиперкальциемия;

- гиперфосфатемия (за исключением гиперфосфатемии при гипопаратиреозе);
- гипермагниемия;
- гипервитаминоз D;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст младше 3 лет.

С осторожностью: при нефролитиазе; атеросклерозе; хронической сердечной недостаточности; хронической почечной недостаточности; саркоидозе или других гранулематозах; туберкулезе легких (активная форма); у пациентов с повышенным риском развития гиперкальциемии, особенно при наличии почечнокаменной болезни; детский возраст старше 3 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности альфакальцидол назначают только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В экспериментах на животных показано, что кальцитриол в дозах, в 4–15 раз превышающих рекомендованные дозы для человека, обладает тератогенным эффектом.

Гиперкальциемия у матери в период беременности, связанная с длительной передозировкой витамина D, может вызвать у плода повышение чувствительности к витамину D, подавление функции паращитовидной железы, синдром специфической эльфоподобной внешности, задержку умственного развития, аортальный стеноз.

Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Взультрь. Рекомендуемую суточную дозу препарата Альфа ДЗ-Тева® можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 мес до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально.

Взрослые

Остеомалация, связанная с недостаточностью питания или всасывания: 1–3 мкг/сут в течение минимум 2–3 мес.

Синдром Фанкони и почечный ацидоз: 2–6 мкг/сут.

Гипофосфатемическая остеомалация: терапию начинают с дозы 4 мкг/сут. Максимальная суточная доза может достигать 20 мкг.

Гипопаратиреоз: 1–4 мкг/сут.

Остеодистрофия при ХПН: 0,5–2 мкг/сут курсами в течение 2–3 мес 2–3 раза в год.

Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный): 0,5–1 мкг/сут. Начинать лечение рекомендуется с минимальной из указанных доз, контролируя 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в плазме крови. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. При достижении минимальной эффективной дозы рекомендуется продолжать контролировать содержание кальция в плазме крови каждые 3–5 нед.

При необходимости применения высоких доз следует рассмотреть вопрос о переходе на более высокую дозировку капсул Альфа ДЗ-Тева® или другие лекарственные формы альфакальцидола.

Дети старше 3 лет

Рахит и остеомалация, связанные с недостаточностью питания или всасывания: 1–3 мкг/сут в течение минимум 2–3 мес.

Остеодистрофия при ХПН: 0,5–1 мкг/сут курсами в течение 2–3 месяцев 2–3 раза в год.

Синдром Фанкони и почечный ацидоз: 2–6 мкг/сут.

Гипофосфатемический рахит и остеомалация: терапию начинают с дозы 1 мкг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны нервной системы: общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: умеренная боль в мышцах, костях, суставах.

Лабораторные показатели: гиперкальциемия, незначительное повышение концентрации ЛПВП; возможно развитие гиперфосфатемии (у пациентов с выраженным нарушением функции почек).

Со стороны ССС: тахикардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея, незначительное повышение активности печеночных ферментов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При лечении остеопороза альфакальцидол может назначаться в комбинации с эстрогенами и ЛС, снижающими костную резорбцию.

При одновременном применении альфакальцидола с препаратами сердечными гликозидами повышается риск развития нарушений сердечного ритма.

Индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. фенитоин и фенobarбитал) снижают, а ингибиторы — повышают концентрацию альфакальцидола в плазме крови (возможно изменение его эффективности).

Всасывание альфакальцидола уменьшается при его одновременном применении с минеральным маслом (в течение длительного времени), колестирамином, колестиполом, сульфатом, антацидами, препаратами на основе альбумина. Для снижения вероятности взаимодействия альфакальцидол следует применять за 1 ч до или 4–6 ч после приема вышеуказанных препаратов.

Одновременное применение магнийсодержащих антацидов и альфакальцидола может вызвать повышение содержания магния в плазме крови, а алюминийсодержащих антацидов — алюми-

ния в плазме крови, особенно при ХПН. Альфакальцидол увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии. Одновременное применение альфакальцидола с препаратами кальция, тиазидными диуретиками может увеличить риск развития гиперкальциемии, за счет повышения абсорбции кальция в кишечнике, увеличения его реабсорбции в почках.

На фоне терапии альфакальцидолом не следует назначать другие лекарственные препараты, содержащие витамин D и его производные из-за возможного аддитивного взаимодействия и увеличения риска развития гиперкальциемии. Кальцитонин, производные этидроновой и памидроновой кислот, пликсамидин, галлия нитрат и ГКС, снижают эффект альфакальцидола. Токсическое действие ослабляют ретинол, токоферол, аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота, тиамин, рибофлавин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Ранние симптомы гипervитаминоза D (обусловленные гиперкальциемией):* диарея, запор, тошнота, рвота, сухость во рту, анорексия, металлический привкус во рту, гиперкальциурия, полиурия, полидипсия, поллакиурия/никтурия, головная боль, утомляемость, общая слабость, миалгия, боли в костях.

Поздние симптомы гипervитаминоза D: головокружение, спутанность сознания, сонливость, помутнение мочи, нарушение ритма сердца, кожный зуд, повышение АД, гиперемия конъюнктивы, нефролитиаз, снижение массы тела, светобоязнь, панкреатит, гастралгия; редко — психоз (изменение психики и настроения).

Симптомы хронической интоксикации витамином D: кальциноз мягких тканей, кровеносных сосудов и внутренних органов (почек, легких), почечная и сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до летального исхода, нарушение роста у детей.

Лечение: препарат АльфаДЗ-Тева® следует отменить. В ранние сроки острой передозировки — промывание желудка, применение минерального масла (вазелинового), способствующего уменьшению всасывания и увеличению выведения через кишечник. В тяжелых случаях может потребоваться проведение поддерживающих лечебных мероприятий — гидратации с введением инфузионных солевых растворов (форсированного диуреза), в некоторых случаях — применение ГКС, петлевых диуретиков, бисфосфонатов, кальцитонина и гемодиализа с применением растворов с низким содержанием кальция. Рекомендуется контролировать содержание электролитов в плазме крови, функцию почек и состояние сердца по данным ЭКГ, особенно у пациентов, получающих дигоксин (или другие сердечные гликозиды).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У детей и у пациентов с ХПН необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (в начале лечения — 1 раз в неделю, при достижении $C_{\max}$ и в течение всего периода лечения — каждые 3–5 нед), а также активность ЩФ (при ХПН — еженедельный контроль). При ХПН требуется предварительная коррекция гиперфосфатемии.

При нормализации активности ЩФ в плазме крови дозу препарата АльфаДЗ-Тева® необходимо снизить, что позволит избежать развития гиперкальциемии.

В начале лечения препаратом АльфаДЗ-Тева® рекомендуется измерение содержания кальция, особенно при состояниях без значительного поражения костей, например при гипопаратиреозе и в случае, если содержание кальция в плазме крови уже повышено, а также на более поздних этапах лечения — при наличии признаков восстановления структуры костной ткани. Риск развития гиперкальциемии определяется такими

факторами, как степень деминерализации кости, функциональная способность почек и доза препарата.

Гиперкальциемию или гиперкальциурию корректируют снижением дозы препарата Альфа ДЗ-Тева® и снижением потребления кальция до нормализации содержания кальция в плазме крови. Как правило, этот период составляет 1 нед. После нормализации терапии продолжают, применяя половину последней применяемой дозы.

При развитии гиперкальциемии или стойком повышении содержания кальциево-фосфатных соединений, выходящего за пределы клинической нормы, препарат нужно немедленно отменить, по меньшей мере, до тех пор, пока данные показатели не нормализуются (обычно в течение 1 нед), затем прием препарата можно возобновить в дозе, составляющей половину предыдущей.

Пациенты с выраженным поражением костной ткани (в отличие от пациентов с почечной недостаточностью) могут переносить более высокие дозы препарата без признаков гиперкальциемии. Отсутствие быстрого повышения содержания кальция в сыворотке крови у пациентов с остеопорозом не всегда означает, что должна быть повышена доза препарата, т.к. кальций может проникать в деминерализованную кость за счет его возросшей абсорбции в кишечнике.

Следует предотвращать развитие длительной гиперкальциемии, особенно при ХПН, ориентируясь на такие показатели, как содержание кальция в сыворотке крови и моче, активность ЩФ, концентрация паратгормона, рентгенологические и гистологические данные. Для предотвращения развития гиперфосфатемии у пациентов с поражением костей почечного генеза альфакальцидол можно применять вместе с фосфатсвязывающими препаратами. Необходимо принимать во внимание, что чувствительность к витамину D у разных пациентов индивидуальна, и

иногда прием даже терапевтических доз может вызвать явления гипервитаминоза.

У детей, получающих витамин D в течение длительного времени, повышается риск возникновения задержки роста.

Для профилактики гиповитаминоза D наиболее предпочтительно сбалансированное питание.

В пожилом возрасте потребность в витамине D может возрастать вследствие уменьшения абсорбции витамина D, снижения способности кожи синтезировать провитамин D₃, уменьшения времени инсоляции, возрастания частоты возникновения почечной недостаточности.

В состав вспомогательных веществ препарата входит масло арахиса. Пациентам с аллергической реакцией на арахисовое масло и сою препарат противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку при применении препарата Альфа ДЗ-Тева® возможно развитие головокружения и сонливости.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 0,25 мг. По 10 капс. в блистере из светозащитного ПВХ и алюминиевой фольги или по 30 или 60 капс. во флаконе из полипропилена с полипропиленовой крышкой. 1 фл., 1 или 3 блистера в картонной пачке.

Капсулы, 0,5 мг. По 10 капс. в блистере алюминий/алюминий или 30 или 60 капс. во флаконе из полипропилена с полипропиленовой крышкой. 1 фл., 1 или 3 блистера в картонной пачке. Флакон снабжен охранной лентой контроля первого вскрытия.

Капсулы, 1 мг. По 10 капс. в блистере из светозащитного ПВХ и алюминии-

вой фольги или по 10 или 30 капс. во флаконе из полипропилена с полипропиленовой крышкой. 1 фл., 1 или 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

Альфакальцидол* (Alfacalcidol*)

 *Синонимы*

Альфа Д3-Тева®: капс. (Тева) 29

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Дроспиренон + Эстрадиол* 167

Bayer Pharmaceuticals AG
(Германия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

эстрадиола гемигидрат (в пересчете на эстрадиол). 1 мг
дроспиренон 2 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,2 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон K25 — 4 мг; магния стеарат — 0,8 мг; гипромеллоза — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг, титана диоксид — 0,5438 мг; краситель железно-красный — 0,0402 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые, умеренно красные (темно-розовые) таблетки, покрытые оболочкой, с тиснением «DL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Круглые, двояковыпуклые, умеренно красные (темно-розовые) таблетки, покрытые оболочкой, с тиснением «DL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Противоклимактерическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Анжелик® содержит эстроген — эстрадиол, который в организме человека превращается в естественный 17β-эстрадиол. Также в состав препарата Анжелик® входит производное спиронолактона — дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным и антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов (таких как «приливы», повышенное потоотделение, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиения, кардиалгии, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли); инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполовой системы (недержание мочи, сухость и раздражение слизистой влагалища, болезненность при половом сношении).

Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов. Главным образом это связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования кости. Было доказано, что

длительное применение ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сравнимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы. Не доказано, что применяя ЗГТ, можно добиться восстановления костной массы до предклимактерического уровня.

ЗГТ также оказывает благотворное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, и также может замедлить процесс образования морщин.

Кроме того, благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона, Анжелик® оказывает терапевтическое воздействие на андрогензависимые заболевания, такие как акне, себорея, андрогенетическая алопеция.

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 нед применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение АД (сАД — в среднем на 2–4 мм рт. ст., дАД — на 1–3 мм рт. ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. Через 12 мес применения препарата Анжелик® средний показатель массы тела остается неизменным или снижается на 1,1–1,2 кг.

Дроспиренон лишен какой-либо андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинрезистентность. Это, в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

Прием Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Дроспиренон ослабляет рост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом.

Добавление дроспиренона предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия.

Наблюдательные исследования дают основания полагать, что среди женщин в постменопаузе при использовании ЗГТ снижается показатель заболеваемости раком толстой кишки. Механизм действия до настоящего времени неясен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Эстрадиол. Абсорбция*

После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется. В ходе абсорбции и первого прохождения через печень эстрадиол в значительной степени подвергается метаболизации, например, в эстрон, эстриол и эстрона сульфат. После перорального приема биодоступность составляет около 5%. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.

Распределение

$C_{\max}$ в сыворотке (приблизительно 22 пг/мл) обычно достигается через 6–8 ч после приема таблетки. Эстрадиол связывается с альбумином и с ГСПГ. Свободная фракция эстрадиола в сыворотке составляет примерно 1–12%, а фракция вещества, связанного ГСПГ, находится в пределах 40–45%. Кажущийся V_d эстрадиола после однократного в/в введения составляет около 1 л/кг.

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется преимущественно в печени, а также частично в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Эти процессы сопровождаются образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, которые обладают существенно меньшей эстрогенной активностью или не имеют эстрогенной активности.

Элиминация

Клиренс эстрадиола из сыворотки — около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся почками и через кишечник с $T_{1/2}$, равным приблизительно 24 ч.

C_{ss}

Концентрация эстрадиола в сыворотке крови после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения единичной дозы. В среднем концентрация эстрадиола в сыворотке крови находится в пределах от 20 пг/мл (минимальный уровень) до 43 пг/мл (максимальный уровень). После прекращения приема Анжелик® уровни эстрадиола и эстронов возвращаются к исходным значениям в течение приблизительно пяти суток.

Дроспиренон:

Абсорбция

После приема внутрь в широком диапазоне доз дроспиренон быстро и полностью абсорбируется. Биодоступность после перорального приема составляет 76–85%. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Распределение

C_{max} дроспиренона в сыворотке, составляющая около 22 нг/мл, достигается приблизительно через 1 ч после однократного и многократного приема 2 мг дроспиренона. После этого наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в сыворотке с конечным $T_{1/2}$ около 35–39 ч. Снижение концентрации дроспиренона в сыворотке носит двухфазный характер с конечным $T_{1/2}$ около 35–39 ч.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС) и кортикоид-связывающим глобулином (КСГ). Около 3–5% общей концентрации дроспиренона в сыворотке не связано с белком.

Биотрансформация

Основными метаболитами в сыворотке человека являются кислая форма дроспиренона и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита

образуются без участия системы цитохрома P450.

Элиминация

Клиренс дроспиренона из сыворотки составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизменном виде, большая часть дозы выводится почками и через кишечник в соотношении 1,2:1,4 и с $T_{1/2}$ около 40 ч.

C_{ss}

C_{ss} достигается примерно через 10 дней ежедневного приема препарата Анжелик®. Вследствие длительного $T_{1/2}$ дроспиренона C_{ss} в 2–3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе;
- профилактика постменопаузального остеопороза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Не рекомендуется начинать прием препарата Анжелик® при наличии любого из перечисленных ниже состояний. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время приема препарата Анжелик®, то следует немедленно прекратить применение препарата:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®;
- кровотечение из влагалища неясного происхождения;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- тяжелые заболевания печени;
- тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или

острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции);

- острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в т.ч. приводящие к инфаркту миокарда, инсульту;
- тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе;
- наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- выраженная гипертриглицеридемия;
- беременность и лактация;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью:

Анжелик® следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Особые указания»).

Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию — калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

ЗГТ противопоказано во время беременности или кормлении грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик®, препарат следует сразу же отменить. Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Если женщина не принимает эстрогенов или переходит на Анжелик® с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® с комбинированного препарата для циклического ЗГТ режима, должны начинать прием после окончания кровотечения отмены. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием. Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто при применении препарата Анжелик® наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-ки-

печенные боли и боли в животе. Эти реакции развиваются у $\geq 6\%$ женщин, использующих препарат Анжелик®.

Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения и рак молочной железы.

НЛР, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик®, представлены ниже в порядке уменьшения тяжести. Для определения частоты используются следующие понятия: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

Психические расстройства: часто — эмоциональная лабильность.

Патология нервной системы: часто — мигрень.

Патология сосудов: нечасто — венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*.

Патология ЖКТ: часто — желудочно-кишечные боли и боли в животе.

Патология репродуктивной системы: очень часто — боль в молочных железах, включая дискомфорт в молочных железах, кровотечения из половых путей; часто — полип шейки матки; нечасто — рак молочной железы.

*Понятие «венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения» включает следующие медицинские термины: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического.

*Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам постмаркетинговых наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик®.

Дополнительно о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени также смотри в разделах «Противопоказания» и «Особые указания». Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях или симптомы которых развиваются че-

рез очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной заместительной гормональной терапии, перечислены ниже:

- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);

- гормонозависимые злокачественные опухоли или гормонозависимые предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик®);

- желчнокаменная болезнь;

- деменция;

- рак эндометрия;

- артериальная гипертензия;

- нарушения функции печени;

- гипертриглицеридемия;

- изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность периферических тканей к инсулину;

- увеличение размеров миомы матки;

- реактивация эндометриоза;

- пролактинома;

- хлоазма;

- желтуха и/или зуд, связанные с холестазом;

- возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорей.

- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов;

- гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Дополнительная информация о серьезных нежелательных явлениях, связанных с заместительной гормональной терапией, смотри в разделе «Особые указания».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например некоторыми противосудорожными и противомикробными препаратами), может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность. Подобное свойство индуцировать ферменты печени было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше, чем через 2–3 нед, но затем она может сохраняться еще, по крайней мере, в течение 4 нед после прекращения приема препарата.

В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых антибиотиков (например пенициллиновой и тетрациклиновой групп) наблюдалось снижение уровня эстрадиола.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона. Тем не менее, ингибиторы CYP3A4 (например, циметидин, кетоконазол и др.) могут ингибировать метаболизм эстрадиола.

На основании исследований взаимодействия *in vitro*, а также исследованиях *in vivo* на женщинах добровольцах, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятно.

Применение Анжелика у женщин, получающих антигипертензивную терапию (например, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гидрохлоротиазид) может несколько увеличивать антигипертензивный эффект.

Увеличение уровня сывороточного ка-

лия при комбинированном приеме Анжелика и НПВС или антигипертензивных препаратов маловероятно. Совместное применение трех вышеуказанных типов препаратов может приводить к незначительному повышению уровня сывороточного калия, более выраженному у женщин, страдающих сахарным диабетом типа 1 и 2.

Взаимодействие с алкоголем. Чрезмерное употребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. В клинических исследованиях применение дроспиренона до 100 мг или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов с содержанием 4 мг эстрадиола хорошо переносилось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение. Специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Анжелик® не применяется с целью контрацепции.

При необходимости контрацепции следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность, следует прекратить прием до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

При наличии или ухудшении какого-либо из указанных ниже состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить прием препарата Анжелик®, следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.

При назначении ЗГТ женщинам, имеющим несколько факторов риска развития тромбоза или высокую степень выраженности одного из факто-

ров риска, следует учитывать возможность взаимного усиления действия факторов риска и назначенного лечения на развитие тромбоза. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. При наличии высокого риска препарат Анжелик® противопоказан.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития ВТЭ на фоне ЗГТ, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому при назначении препарата Анжелик® женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, больших плановых и травматологических операциях или массивной травме. В зависимости от причины или продолжительности иммобилизации следует решить вопрос о целесообразности временного прекращения приема препарата Анжелик®. Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.

Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА), не было получено доказательств положительного влияния на ССС. В широкомас-

штабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска ИБС в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только КЛЭ обнаружилось потенциальное сокращение случаев ИБС среди женщин в возрасте 50–59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в 2 крупномасштабных клинических исследованиях с использованием КЛЭ как монотерапии или в сочетании с МПА было выявлено 30–40% возрастание риска развития инсульта. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов или на пероральные способы применения.

Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов снижает риск гиперплазии и рака эндометрия.

Рак молочной железы

По данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований, было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов.

Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности терапии, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочной желез у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алко-

голем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение нескольких (по большей части пяти) лет после прекращения ЗГТ. Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2). В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с КЛЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал: 0,59–1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал: 1,01–1,54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для ЗГТ. ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

Опухоль печени

На фоне применения половых стероидов, к которым относятся и средства для ЗГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные, и еще реже злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Желчно-каменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчно-каменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.

Деменция

Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препара-

тов, содержащих КЛЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдаюся в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих КЛЭ, начат в ранней менопаузе. Неизвестно, распространяется ли это на другие препараты для ЗГТ.

Другие состояния

Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигреноподобных или при частых и необычайно сильных головных болях, а также при появлении других симптомов — возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.

Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение АД, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии, может быть рассмотрена отмена ЗГТ. У женщин с повышенным АД возможно некоторое снижение АД на фоне приема препарата Анжелик®. У женщин с нормальным АД значимых изменений АД не происходит.

При почечной недостаточности может снижаться способность выведения калия. Прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в сыворотке у пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности. Риск развития гиперкалиемии теоретически нельзя исключить только в группе пациентов, у которых концентрация калия в сыворотке до лечения определялась на ВГН, и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты.

При нетяжелых нарушениях функции печени, в т.ч. различных формах гипербилирубинемии, как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени препарат Анжелик® следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми стероидными гормонами, необходимо немедленно прекратить прием препарата Анжелик®. Необходимо особое наблюдение за женщинами при повышении концентрации триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание уровня триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинрезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ обычно не возникает. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток могут развиваться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия с целью исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы, пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время

проведения ЗГТ женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или УФ-излучения.

Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ, и женщины с этими состояниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия, доброкачественная опухоль молочной железы, бронхиальная астма, мигрень, порфирия, отосклероз, системная красная волчанка, малая хорей.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Дополнительная информация

Нет данных о необходимости коррекции дозы у женщин до 65 лет. При применении препарата Анжелик® у женщин старше 65 лет следует принять во внимание информацию, представленную в подразделе *Деменция*.

У женщин с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, дроспиренон переносится хорошо.

У женщин с легкими или умеренными нарушениями функции почек наблюдаются незначительное замедление выведения дроспиренона, что не носило клинически значимого характера.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик® следует подробно ознакомиться с историей

болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 мес) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

При наличии пролактиномы требуется периодическое определение концентрации пролактина.

Влияние на результаты лабораторных показателей

Прием половых стероидов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на содержание в плазме транспортных белков, таких как глобулин, связывающий половые гормоны и липидные/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Анжелик® не оказывает негативное влияние на толерантность к глюкозе.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 28 табл. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. 1 или 3 блистера вместе с кармашком для ношения блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Дроспиренон + Эстрадиол* 167
Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.



табл. п.п.о. 0,25 мг + 0,5 мг, бл. 28
[с кармашк. д/бл.], пач. картон. 1
Анжелик® Микро

ядро

активные вещества:

эстрадиола гемигидрат
(микронизированный)
в пересчете на
эстрадиол 0,5 мг
дроспиренон (микронизированный) 0,25 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 50,45 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон — 4 мг; магния стеарат — 0,8 мг
оболочка пленочная: лак желтый (гипромеллоза (5сР) — 1,0112 мг, макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг, титана диоксид — 0,464 мг, краситель железа оксид желтый — 0,12 мг) — 2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые желтые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «EL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

Вид на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — желтая.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Эстроген-гестагенное, противоклимактерическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Анжелик® Микро содержит 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичный эндогенному человеческому эстрадиолу, и синтетический прогестаген дроспиренон. 17β-эстрадиол обеспечивает замещение гормона во время и после менопаузы. Добавление дроспиренона обеспечивает контроль над кровотечениями и противодействует развитию вызванной эстрогенами гиперплазии эндометрия.

Эффекты эстрадиола

Угасание функции яичников, сопровождаемое уменьшением продукции эстрогенов и прогестерона, приводит к развитию менопаузального синдрома, который характеризуется вазомоторными и органическими симптомами. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) показана для лечения этих симптомов.

Из всех натуральных эстрогенов эстрадиол является наиболее активным и обладает наибольшей аффинностью (силой связывания) по отношению к эстрогеновым рецепторам. Органы-мишени для эстрогенов включают в себя, в частности, матку, гипоталамус, гипофиз, влагалище, молочные железы, кости (остеокласты).

Прочие эффекты эстрогенов включают снижение концентрации инсулина и глюкозы в крови, опосредованные рецепторами вазоактивных эффекты и независимое от рецепторов воздействие на гладкомышечные клетки стенок сосудов. Рецепторы эстрогенов были идентифицированы в сердце и коронарных артериях.

Пероральный прием натуральных эстрогенов имеет преимущества в случаях гиперхолестеринемии благодаря более благоприятному влиянию на метаболизм липидов в печени.

Монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим дей-

ствием на митозы и пролиферацию эндометрия и, таким образом, повышает частоту развития гиперплазии эндометрия и следовательно риск развития гиперплазии эндометрия необходима комбинация с прогестагенами.

Эффекты дроспиренона

Дроспиренон оказывает очень сходные с естественным прогестероном фармакодинамические воздействия.

Прогестагенная активность

Дроспиренон является мощным прогестагеном с центральным ингибирующим действием на систему гипоталамус-гипофиз-гонады. У женщин репродуктивного возраста дроспиренон оказывает контрацептивное действие; при введении дроспиренона в виде монопрепарата овуляция подавляется. Пороговая доза дроспиренона для подавления овуляции составляет 2 мг/сут. Полная трансформация подвергнувшегося ранее воздействию эстрогенов эндометрия происходит после приема дозы 4 или 6 мг/сут в течение 10 дней (=40–60 мг на цикл). Непрерывная заместительная гормональная терапия препаратом Анжелик® Микро позволяет избежать регулярных кровотечений отмены, которые наблюдаются при циклической или фазовой ЗГТ. В течение первых месяцев лечения кровотечения и мажущие выделения достаточно обычны, но с течением времени их частота снижается.

Антиминералокортикоидная активность

Дроспиренон обладает способностью к конкурентному антагонизму с альдостероном. Женщины, которые в рамках клинического исследования получали в добавление к эстрадиолу дроспиренон, реже отмечали периферические отеки, чем принимавшие только эстрадиол.

Антиандрогенная активность

Подобно естественному прогестерону, дроспиренон обладает антиандрогенными свойствами.

Влияние на углеводный обмен

Дроспиренон не обладает ни глюкокортикоидной ни антиглюкокортикоидной активностью и не оказывает влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. При применении препарата Анжелик® Микро толерантность к глюкозе не нарушается.

Прочие свойства

Наблюдательные исследования дают основания полагать, что среди женщин в постменопаузе при применении ЗГТ снижается показатель заболеваемости раком толстой кишки. Механизм действия до настоящего времени неясен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Эстрадиол* *Абсорбция*

После приема внутрь эстрадиол быстро и полностью абсорбируется. В ходе абсорбции и первого прохождения через печень эстрадиол в значительной степени подвергается метаболизации, например в эстрон, эстриол и эстрона сульфат. После перорального приема биодоступность эстрадиола составляет около 5%. $C_{\max}$ эстрадиола в плазме, составляющая приблизительно 16 пг/мл, обычно достигается через 28 ч после приема таблетки. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.

Распределение

После приема внутрь препарата Анжелик® Микро наблюдается постепенное изменение концентрации эстрадиола в плазме крови в течение 24 ч. Из-за циркуляции эстроген сульфатов и глюкуронидов в широком диапазоне с одной стороны, кишечно-печеночной рециркуляции с другой, $T_{1/2}$ эстрадиола представляет собой сложный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в интервале 13–20 ч после приема внутрь. Эстрадиол связывается неспецифически с сывороточным альбумином и специфически с ГСПГ. Свободная фракция эстрадиола в плазме составляет примерно 1–2%, а фракция вещества, связанного ГСПГ, находится в пределах 40–45%. После приема

внутри эстрадиол вызывает образование ГСПГ, который влияет на распределение сывороточных белков, вызывая увеличение ГСПГ-связанной фракции и уменьшение альбуминсвязанной и несвязанной фракций, указывая на нелинейность фармакокинетики эстрадиола после приема препарата Анжелик® Микро. Кажущийся V_d эстрадиола после однократного в/в введения составляет около 1 л/кг.

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется преимущественно в печени, а также частично и в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Эти процессы сопровождаются образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, каждый из которых обладает существенно меньшей эстрогенной активностью или вообще не имеет эстрогенной активности. Концентрация эстрона в плазме в 6 раз выше, чем эстрадиола. Концентрация в плазме крови конъюгатов эстрона в 26 раз выше, чем соответствующие концентрации свободного эстрона.

Элиминация

Клиренс эстрадиола из плазмы — около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся почками и через кишечник с $T_{1/2}$, равным приблизительно 24 ч.

C_{ss}

При ежедневном применении препарата Анжелик® Микро C_{ss} эстрадиола в плазме крови достигается приблизительно через 5 дней. В среднем концентрация эстрадиола в плазме крови находится в пределах от 12 пг/мл (минимальный уровень) до 29 пг/мл (максимальный уровень).

Дроспиренон

Абсорбция

После приема внутрь дроспиренон быстро и полностью абсорбируется. Биодоступность после перорального приема составляет 76–85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

$C_{\max}$ дроспиренона в плазме, составляющая около 3,35 нг/мл, достигается приблизительно через 1 ч после однократного и многократного приема 0,25 мг дроспиренона. После этого наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме с конечным $T_{1/2}$ около 35–39 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с ГСПГ и кортикоидсвязывающим глобулином. Около 3–5% от общей концентрации дроспиренона в плазме не связано с белком.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон в значительной степени метаболизируется. Основными метаболитами в плазме человека являются кислотная форма дроспиренона и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита образуются без участия системы цитохрома P450. Основываясь на данных *in vitro*, дроспиренон в значительной степени метаболизируется системой цитохрома P4503A4.

Элиминация

Клиренс дроспиренона из плазмы составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизмененном виде. Большая часть дозы выводится почками и через кишечник в виде метаболитов в соотношении 1,2:1,4 с $T_{1/2}$ около 40 ч.

C_{ss}

Достигается примерно через 10 дней ежедневного приема препарата Анжелик® Микро. Вследствие длительного $T_{1/2}$ дроспиренона C_{ss} в 2–3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

ПОКАЗАНИЯ. Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболе-

ний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

- повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро;
- кровотечение из влагалища неуточненной этиологии;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- тяжелые заболевания печени;
- тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции);
- острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия;
- тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов (см. «Особые указания»);
- выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- надпочечниковая недостаточность;
- нелеченная гиперплазия;
- порфирия;

- выраженная гипертриглицеридемия;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью:

Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Особые указания»). Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболии в семейном анамнезе (тромбоэмболические осложнения у близких родственников в молодом возрасте), наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например родственников 1-й степени родства с раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию — калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, гепарина.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

ЗГТ противопоказана во время беременности или в период грудного вскармливания. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик® Микро, препарат следует сразу же отменить.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, запивая небольшим количеством жидкости.

Если женщина не принимает эстрогены или переходит на Анжелик® Микро с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® Микро с комбинированного препарата для циклического режима ЗГТ, должны начинать прием после окончания текущего цикла терапии.

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием.

Ежедневно следует принимать по 1 табл. После окончания приема 28 табл. из текущей упаковки на следующий день начинают прием таблеток из новой упаковки препарата Анжелик® Микро (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки.

Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие кровотечения из влагалища.

Применение у некоторых групп пациентов

У детей. Препарат противопоказан к применению у детей и подростков до 18 лет.

У пожилых. Данные, свидетельствующие о необходимости коррективки дозы у пожилых пациентов, отсутствуют. Информация по применению препарата у женщин в возрасте 65 лет и старше представлена в разделе «Особые указания».

При нарушениях функции печени. У женщин с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести дроспиренон переносится хорошо. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени (см. «Противопоказания»).

При нарушениях функции почек. У женщин с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести наблюдалось небольшое увеличение экспозиции дроспиренона, однако предполагается, что оно не будет иметь клиническое значение. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции почек (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто при применении препарата Анжелик® Микро наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, боли в животе (менее чем у 2% пациенток).

Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения и рак молочной железы.

НЛР, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик® Микро, представлены ниже. Для определения частоты ис-

пользуются следующие понятия: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Нарушения психики: часто — эмоциональная лабильность.

Со стороны нервной системы: нечасто — мигрень.

Со стороны сосудов: нечасто — венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*.

Со стороны ЖКТ: часто — боль в животе.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — боль (в т.ч. дискомфорт в молочных железах, кровотечения из половых путей; нечасто — полип шейки матки, рак молочной железы**.

В клинических исследованиях неблагоприятные явления кодировали с использованием словаря MedDRA. Разные термины MedDRA, отражающие один и тот же медицинский феномен, группировали в одно неблагоприятное явление во избежание дублирования или неясности при описании истинного эффекта.

* Понятие «венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения» включает следующие медицинские термины: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического.

** Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам постмаркетинговых наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик® Микро.

Также о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени смотри в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

В одном плацебо-контролируемом исследовании сообщалось о нежелательных реакциях, отмеченных с частотой $\geq 2\%$ — головная боль (6% пациенток, принимавших препарат Анжелик® Микро и 5% пациенток, получавших плацебо), тошнота (3,3 и 1,1% соответственно), диарея (2,2 и 0,6% соответственно), кандидозный вуль-

вовагинит (5,5 и 0,6% соответственно), периферические отеки (2,2 и 1,1% соответственно).

Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях, или симптомы, которые развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной заместительной гормональной терапии, перечислены ниже:

- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- гормонозависимые злокачественные опухоли или гормонозависимые предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния/заболевания, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик® Микро);
- желчнокаменная болезнь;
- деменция;
- рак эндометрия;
- артериальная гипертензия;
- нарушения функции печени;
- гипертриглицеридемия;
- изменения толерантности к глюкозе или инсулинорезистентности;
- увеличение размеров миомы матки;
- реактивация эндометриоза;
- пролактинома;
- хлоазма;
- желтуха и/или зуд, связанные с холестазом;
- возникновение или ухудшение состояния/заболеваний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорей;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Дополнительно о серьезных нежелательных явлениях, связанных с заместительной гормональной терапией, смотри в разделе «Особые указания».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например некоторые противосудорожные и противомикробные препараты) может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность, что проявляется нерегулярными кровотечениями. Подобное свойство индуцировать ферменты печени было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше чем через 2–3 нед, но затем она может сохраняться еще по крайней мере в течение 4 нед после прекращения приема препарата.

В редких случаях, на фоне сопутствующего приема некоторых антибиотиков (например пенициллиновой и тетрациклиновой группы) наблюдалось снижение концентрации эстрадиола.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона. Тем не менее, ингибиторы CYP3A4 (например циметидин, кетоконазол и др.) могут ингибировать метаболизм эстрадиола.

Взаимодействие препарата Анжелик® Микро с другими ЛС

На основании исследований взаимодействия *in vitro*, а также исследованиях *in vivo* на женщинах-добровольцах, принимающих 3 мг дроспиренона в сутки в сочетании с омепразолом, симвастатином или мидазоламом, можно заключить, что клинически значимое взаимодействие дроспиренона с цитохромом P450 на метабо-

лизм других лекарственных субстанций маловероятно.

Фармакодинамическое взаимодействие с гипотензивными средствами и НПВС
Увеличение концентрации сывороточного калия при комбинированном приеме препарата Анжелик® Микро и НПВС или гипотензивных препаратов маловероятно. Совместное применение трех вышеуказанных типов препаратов может приводить к незначительному повышению концентрации сывороточного калия, более выраженному у женщин с сахарным диабетом.
Взаимодействие с алкоголем

Чрезмерное потребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению концентрации циркулирующего эстрадиола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу.

В клинических исследованиях применение дроспиренона до 100 мг или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов с содержанием 4 мг эстрадиола хорошо переносилось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечение из влагалища. Специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Анжелик® Микро не применяется с целью контрацепции.

При подозрении на беременность следует приостановить прием таблеток до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

При наличии или ухудшении какого-либо из указанных ниже состояний/заболеваний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить прием препарата Анжелик® Микро, следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы

лечения с учетом возможной необходимости его отмены.

При назначении ЗГТ женщинам, имеющим несколько факторов риска развития тромбоза или высокую степень выраженности одного из факторов риска, следует учитывать возможность взаимного усиления действия факторов риска и назначенного лечения на развитие тромбоза. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. При наличии высокого риска препарат Анжелик® Микро противопоказан.

ВТЭ

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, на фоне ЗГТ. Поэтому при назначении препарата Анжелик® Микро женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы высокого риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м². Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, больших плановых и посттравматических операциях или обширной травме. В случае длительной иммобилизации или планового оперативного вмешательства прием препарата следует прекратить за 4–6 нед до операции, возобновление приема возможно только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или подозрении на их возникновение.

Необходимо оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения у женщин, применяющих препараты ЗГТ совместно с антикоагулянтами.

Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) не было получено доказательств положительного влияния на ССС. В широкомасштабных клинических исследованиях комбинации КЛЭ и МПА было выявлено возможное возрастание риска ИБС в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только КЛЭ обнаружилось потенциальное уменьшение числа случаев ИБС среди женщин в возрасте 50–59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в двух крупномасштабных клинических исследованиях с использованием КЛЭ как в виде монотерапии, так и в сочетании с МПА было выявлено возрастание риска развития инсульта на 30–40%. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов, или на пероральные способы применения.

Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Добавление дроспиренона предупреждает вызываемое эстрогенами развитие гиперплазии эндометрия. При наличии гиперплазии эндо-

метрия в анамнезе эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью.

Рак молочной железы

По данным клинических и наблюдательных исследований, было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов. Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности терапии, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение нескольких лет после прекращения ЗГТ.

Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2).

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с КЛЭ в качестве монотерапии или в комбинации с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал 0,59–1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал 1,01–1,54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для ЗГТ.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

При назначении препарата Анжелик® Микро женщинам с факторами риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например родственники 1-й степени родства с раком молочной железы) соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Рак яичников

Исследование эстрогена в комбинации с прогестином показало статистически незначимое увеличение риска развития рака яичников. Относительный риск развития рака яичников при применении конъюгированных эстрогенов с МПА в сравнении с плацебо был 1,58 (95% доверительный интервал 0,77–3,24) после усредненного периода наблюдения 5,6 года. Абсолютный риск при применении конъюгированных эстрогенов с МПА в сравнении с плацебо был 4 против 3 случаев на 10000 женщин-лет. Долгосрочное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстрогены (5–10 лет), было связано с немного повышенным риском рака яичников. Длительное применение комбинированных препаратов для ЗГТ может иметь такой же или несколько меньший риск развития рака яичников.

Опухоль печени

На фоне применения половых гормонов, к которым относятся и средства для ЗГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные и еще реже — злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к внутрибрюшному кровотечению, представляющему угрозу для жизни. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Желчекаменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Риск развития желчекаменной болезни увеличивает в 2–4 раза при лечении эстрогенами.

Деменция

Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препаратов, содержащих КЛЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдалось в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих КЛЭ, начат в ранней менопаузе.

Другие состояния/заболевания

Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигреноподобной боли или частой и необычно сильной головной боли, а также при проявлении других симптомов — возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга. Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение АД, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии может быть рассмотрена отмена ЗГТ.

Почечная недостаточность. При почечной недостаточности может снижаться способность выведения калия. Прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в плазме крови у пациенток с легкой и умеренной формами почечной недостаточности. Риск развития гиперкалиемии теоретически нельзя исключить только в группе пациенток, у которых концентрация калия в плазме крови до лечения определялась на ВГН, и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты.

Нарушения функции печени. При тяжелых нарушениях функции печени, в т.ч. различных формах гипербилирубинемии, таких как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени.

A

При ухудшении показателей функции печени препарат Анжелик® Микро следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми гормонами, прием препарата Анжелик® Микро необходимо немедленно прекратить.

Необходимо особое наблюдение за женщинами при повышении концентрации триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание концентрации триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Сахарный диабет. Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ, обычно не возникает. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток могут развиваться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия с целью исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ. При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время терапии препаратом Анжелик® Микро женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или УФ-излучения.

Следующие состояния/заболевания могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ, и женщины с этими состояниями/заболеваниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественная опухоль молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; порфирия; отосклероз; системная красная волчанка; малая хореза.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Доклинические данные по безопасности. Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Медицинское обследование и консультирование. Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик® Микро следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести общеемедицинское и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 мес) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез,

органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

Влияние на результаты лабораторных показателей. Прием половых гормонов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме транспортных белков, таких как глобулин, связывающий половые гормоны и липидные/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Анжелик® Микро не оказывает негативное влияние на толерантность к глюкозе.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг + 0,5 мг. По 28 табл. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. 1 или 3 бл. в комплекте с кармашком для ношения блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АПРОВЕЛЬ® (APROVEL®)

Ирбесартан* 168

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

ирбесартан 150 мг
300 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 51/102 мг; МКЦ — 27/54 мг; натрия кроскармеллоза — 12/24 мг; магния стеарат — 2,5/5 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,5/5 мг; гипромеллоза — 5/10 мг

оболочка пленочная: Opadry белый (лактозы моногидрат — 36%,



табл. п.п.о. 150 мг или 300 мг,
бл. 14, пач. картон. 1

Апровель®

гипромеллоза — 28%, макрогол-3000 — 10%, титана диоксид (E171) — 26%) — 10/20 мг; воск карнаубский — <0,05/0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 150 мг: двояковыпуклые, овальные, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2872» — на другой.

Таблетки 300 мг: двояковыпуклые, овальные, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой изображения сердца на одной стороне и числа «2873» — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ирбесартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT₁). Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Ангиотензин II является важным компонентом РААС и вовлечен в патогенез развития артериальной гипертензии, а также гомеостаз натрия.

Блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза, в т.ч. его сильно выраженные сосудосуживающий и альдостероносекретирующий эффекты, реализующиеся через рецепторы типа AT_1 , расположенные на поверхности гладкомышечных клеток сосудов и в коре надпочечников. Он не обладает агонистической активностью к AT_1 -рецепторам и имеет гораздо большее (более чем в 8500 раз) сродство к AT_1 -рецепторам, чем к AT_2 -рецепторам (рецепторы, не связанные с регуляцией работы CCC).

Ирбесартан не ингибирует ферменты РААС (такие как ренин, АПФ) и не влияет на рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции АД и гомеостаза натрия. Блокирование ирбесартаном AT_1 -рецепторов прерывает цепь обратной связи в системе ренин-ангиотензин, что приводит к увеличению плазменных концентраций ренина и ангиотензина II. После приема ирбесартана в рекомендуемых дозах плазменная концентрация альдостерона снижается, не оказывая при этом существенное влияние на содержание калия в сыворотке крови (среднее значение его увеличения составляет $<0,1$ мЭкв/л). Ирбесартан не оказывает заметное влияние на сывороточные концентрации триглицеридов, ХС и глюкозы. Ирбесартан не влияет на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови или на скорость экскреции мочевой кислоты почками.

Антигипертензивный эффект ирбесартана проявляется уже после приема его первой дозы и становится значимым в течение 1–2 нед приема, его максимальный антигипертензивный эффект достигается к 4–6-й нед лечения. В долгосрочных клинических исследованиях наблюдалось сохранение антигипертензивного эффекта ирбесартана в течение более одного года.

Антигипертензивный эффект при однократном в течение суток приеме внутрь ирбесартана в дозах до 900 мг носит дозозависимый характер. Ирбесартан при однократном в течение суток приеме в дозах 150–300 мг снижает АД, измеряемое в положении лежа или сидя в конце междозового интервала (через 24 ч после приема дозы ирбесартана, т.е. перед приемом очередной дозы), в среднем на 8–13/5–8 мм рт.ст. (сАД/дАД) по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект ирбесартана перед приемом очередной дозы составляет 60–70% от максимальных значений снижения дАД и сАД. Оптимальное снижение АД в течение 24 ч достигается при приеме ирбесартана 1 раз в сутки.

Ирбесартан приблизительно в одинаковой степени снижает АД в положении стоя и в положении лежа. Ортостатические эффекты наблюдаются редко, однако как и при приеме ингибиторов АПФ, у пациентов с гипонатриемией и/или гиповолемией возможно чрезмерное снижение АД с клиническими проявлениями.

Антигипертензивное действие ирбесартана и тиазидных диуретиков носит аддитивный характер. У пациентов с недостаточным снижением АД при монотерапии ирбесартаном добавление к его приему низких доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) 1 раз в сутки приводит к дополнительному снижению сАД/дАД на 7–10/3–6 мм рт.ст. по сравнению с добавлением плацебо.

Эффективность ирбесартана не зависит от возраста или пола. Как и при применении других ЛС, которые влияют на РААС, антигипертензивное действие ирбесартана у пациентов негроидной расы заметно менее выражено. Однако при применении ирбесартана одновременно с низкими дозами гидрохлоротиазида (например 12,5 мг/сут) антигипертензивный ответ у пациентов негроид-

ной расы приближается по эффективности к таковому у пациентов европеоидной расы.

После отмены ирбесартана АД возвращается к исходному уровню постепенно. Синдром отмены не наблюдается.

В многоцентровом рандомизированном контролируемом активным веществом (амлодипин) и плацебо, двойном слепом клиническом исследовании IDNT, проведенном у 1715 пациентов с артериальной гипертензией и с сахарным диабетом типа 2 (протеинурия ≥ 900 мг/сут и сувороточная концентрация креатинина в диапазоне 1–3 мг/дл), было показано 20% ($p=0,024$) снижение (по сравнению с плацебо) и 23% ($p=0,006$) снижение (по сравнению с амлодипином) относительного риска первого возникновения любого из следующих состояний: удвоение сувороточной концентрации креатинина, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от любой из причин (при достижении сопоставимого снижения АД при применении ирбесартана и амлодипина).

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании по изучению эффектов ирбесартана на микроальбуминурию у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (IRMA 2), проведенном у 590 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2, имеющих микроальбуминурию (20–200 мкг/мин, 30–300 мг/сут) и нормальную функцию почек (сувороточная концентрация креатинина $<1,5$ мг/дл у мужчин и $<1,1$ мг/дл у женщин), оценивалось влияние долгосрочного лечения (в течение 2 лет) препаратом Апровель® на прогрессирование клинически значимой протеинурии. При приеме препарата в дозе 300 мг/сут было продемонстрировано 70% снижение относительного риска развития клинически значимой протеинурии (по сравнению с плацебо, $p=0,0004$), а в дозе

150 мг — 39% снижение относительного риска развития клинически значимой протеинурии (по сравнению с плацебо, $p=0,085$). Замедление прогрессирования клинически значимой протеинурии было отмечено уже через 3 мес и продолжалось в течение всего 2-летнего периода клинического исследования. Уменьшение 24-часового СI креатинина между группами лечения достоверно не различалось. Регресс микроальбуминурии до нормальных показателей альбуминурии (<20 мкг/мин; <30 мг/сут) чаще наблюдался в группе препарата Апровель® в дозе 300 мг (34%) по сравнению с группой плацебо (21%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь ирбесартан быстро и полностью всасывается, его абсолютная биодоступность составляет приблизительно 60–80%. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность ирбесартана. После приема внутрь плазменная C_{max} ирбесартана достигается через 1,5–2 ч.

Распределение. Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. V_d составляет 53–93 л.

Метаболизм. После приема внутрь или в/в введения ^{14}C -ирбесартана 80–85% радиоактивности, циркулирующей в плазме крови, приходится на неизмененный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется печенью путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основным метаболитом, находящимся в системном кровотоке, является ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6%). Окисление ирбесартана осуществляется главным образом с помощью изофермента цитохрома P450 CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Ирбесартан не метаболизируется с помощью большинства изоферментов, которые обычно участвуют в метаболизме лекарственных препаратов (изоферменты

CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 или CYP2E1), и не вызывает их ингибирования или индукции. Ирбесартан не индуцирует и не ингибирует изофермент CYP3A4.

Выведение. Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник (с желчью), так и почками. После приема внутрь или в/в введения ¹⁴C-ирбесартана около 20% радиоактивности обнаруживается в моче, а остальная часть — в кале. Менее 2% введенной дозы выделяется почками в виде неизмененного ирбесартана. Конечный $T_{1/2}$ ирбесартана составляет 11–15 ч. Общий клиренс в/в введенного ирбесартана составляет 157–176 мл/мин, а его почечный клиренс составляет 3–3,5 мл/мин. При ежедневном однократном в течение суток приеме ирбесартана плазменная C_{ss} достигается через 3 дня, при этом наблюдается его ограниченное накопление в плазме крови (менее +20%).

Особые группы пациентов

Пол. У женщин (по сравнению с мужчинами) отмечались несколько более высокие плазменные концентрации ирбесартана. Однако связанных с полом различий в $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана не выявлялось. Коррекция дозы ирбесартана у женщин не требуется. Не наблюдалось связанных с половой принадлежностью различий в эффектах ирбесартана.

Пожилые возраст. Значения AUC и C_{max} ирбесартана у пациентов пожилого возраста (65–80 лет) с клинически нормальной функцией почек и печени были приблизительно на 20–50% выше, чем у пациентов более молодого возраста (18–40 лет). Конечные $T_{1/2}$ у них были сопоставимыми. Не наблюдались связанные с возрастом различия в эффектах ирбесартана.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой (функциональный класс А или 5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (функциональный класс В или 7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недоста-

точностью вследствие цирроза печени, фармакокинетические параметры ирбесартана существенно не изменяются.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек или пациентов, которым проводится гемодиализ, показатели фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа.

Расовая принадлежность. У добровольцев без артериальной гипертензии AUC и $T_{1/2}$ ирбесартана у представителей негроидной расы были примерно на 20–25% выше, чем у представителей европеоидной расы, а C_{max} ирбесартана у них была практически одинаковой.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (монотерапия и в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами, БКК);
- нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете типа 2 (в составе комбинированной гипотензивной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- тяжелая печеночная недостаточность (функциональный класс С или более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие опыта клинического применения);

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С *осторожностью* при таких состояниях, как:

- стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- гиповолемия, гипонатриемия, возникающие при лечении диуретиками, гемодиализе;
- соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарея, рвота (опасность чрезмерного снижения АД);
- пациенты с функцией почек, зависящей от активности РААС (в т.ч. пациенты с артериальной гипертензией с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий или хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA) (см. «Особые указания»);
- ишемическая болезнь сердца и/или клинически значимый атеросклероз сосудов головного мозга (при чрезмерном снижении АД имеется риск усиления ишемических нарушений, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и инсульта);
- почечная недостаточность (требуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови), недавняя трансплантация почки (отсутствие опыта клинического применения);
- одновременное применение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (повышение риска развития нарушений функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией, включая принимающих диуретики, или с нарушением функции почек (см. «Взаимодействие»);
- применение в комбинации с ингибиторами АПФ или алискиреном, т.к. (по сравнению с монотерапией при двойной блокаде РААС) имеется повышенный риск развития чрезмерного снижения АД, гиперкалиемии и нарушения функции почек (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Опыт по применению препарата Апровель® при беременности отсутствует. С учетом того, что при приеме ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности наблюдались повреждение и гибель развивающегося плода, ирбесартан, как и любой другой препарат, который воздействует непосредственно на РААС, нельзя применять во время беременности (I, II, III триместры). При диагностировании беременности во время лечения препаратом Апровель® следует как можно скорее прекратить его прием.

Неизвестно, экскретируется ли ирбесартан или его метаболиты в грудное молоко. Во время грудного вскармливания прием препарата Апровель® противопоказан. Поэтому после оценки соотношения предполагаемой пользы от приема препарата для матери и потенциального риска для ребенка следует прекратить или грудное вскармливание, или прием препарата Апровель®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, таблетку проглатывают целиком, запивая водой. Обычно начальная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки. Пациенты, у которых для достижения целевых значений АД требуется его дополнительное снижение, доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки.

В случае недостаточного снижения АД при монотерапии препаратом Апровель® к лечению могут быть добавлены диуретики (например гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) или другие гипотензивные средства (например β-адреноблокаторы или БКК длительного действия).

А

У пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете типа 2 предпочтительной поддерживающей является доза 300 мг 1 раз в сутки.

Отдельные группы пациентов

Дети и подростки. На настоящий момент безопасность и эффективность препарата у пациентов детского и подросткового возраста не установлена.

Пациенты пожилого возраста. Обычно у пациентов пожилого возраста снижение дозы не требуется. У пациентов, которые принимали препарат Апровель® в клинических исследованиях, в целом не наблюдались различия эффективности и безопасности между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Обычно у пациентов с нарушением функции печени (легкой и умеренной степени тяжести) снижения дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует.

Пациенты с почечной недостаточностью. Обычно у пациентов почечной недостаточностью (независимо от ее степени тяжести) снижение дозы не требуется.

Пациенты с гиповолемией. У пациентов с выраженной гиповолемией и/или гипонатриемией, таких как пациенты, получающие интенсивную диуретическую терапию или находящиеся на гемодиализе, гиповолемия и гипонатриемия должны быть скорректированы до начала применения препарата Апровель®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Указанные ниже нежелательные явления представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения (по классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сооб-

щения); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости нежелательного явления не представляется возможным). Безопасность препарата Апровель® изучалась в клинических исследованиях приблизительно у 5000 пациентов, включая 1300 пациентов с артериальной гипертензией, принимавших препарат в течение более 6 мес, и 400 пациентов, принимавших препарат в течение одного года и более. Нежелательные явления у пациентов, принимавших Апровель®, обычно были умеренно выраженными и проходящими, и их частота не была связана с величиной принимаемой дозы и не зависела от пола, возраста и расовой принадлежности.

В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых 1965 пациентов принимали ирбесартан (в среднем в течение 1–3 мес), прекращение лечения из-за развития каких-либо клинических или лабораторных нежелательных явлений потребовалось у 3,3% пациентов, принимавших препарат Апровель®, и у 4,5% пациентов, принимавших плацебо (различия были статистически достоверны).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при применении препарата Апровель® при артериальной гипертензии, вероятно или возможно связанные с его приемом, или без установленной взаимосвязи с приемом препарата

Частота возникновения перечисленных ниже нежелательных явлений при приеме ирбесартана статистически достоверно не отличалась от таковой при приеме плацебо.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — ортостатическое головокружение.
Со стороны сердца: нечасто — отеки, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — кашель.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота/рвота; нечасто — диарея, диспепсия/изжога.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — половая дисфункция.

Общие нарушения: часто — повышенная утомляемость; нечасто — боль в грудной клетке.

Лабораторные и инструментальные данные: во время проведения контролируемых клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией не наблюдались клинически значимые изменения в лабораторных показателях. Не требуется специальный мониторинг лабораторных показателей для пациентов с артериальной гипертензией, принимающих препарат Апровель®.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях, при применении препарата Апровель® у пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете типа 2 (клинические исследования IDNT и IRMA 2)

Нежелательные явления были подобны таковым у пациентов с артериальной гипертензией, за исключением ортостатических симптомов (головокружение (10,2%) (при приеме плацебо 6%), ортостатическое головокружение (5,4%) (при приеме плацебо 2,7%) и ортостатическая гипотензия (5,4%) (при приеме плацебо 3,2%).

Процент прекращения лечения из-за ортостатических симптомов при приеме препарата Апровель®, по сравнению с плацебо, составлял для головокружения 0,3 против 0,5%, для ортостатического головокружения 0,2 против 0,0% и для ортостатической гипотензии 0,0 против 0,0% соответственно.

Со стороны лабораторных показателей: гиперкалиемия. В клиническом исследовании IDNT процент пациентов с гиперкалиемией (>6 мЭкв/л) составил 18,6% в группе препарата Апровель® по сравнению с 6% в группе плацебо. В клиническом исследовании IRMA 2

процент пациентов с гиперкалиемией (<6 мЭкв/л) составил 1% в группе препарата Апровель®, а в группе плацебо гиперкалиемия не наблюдалась.

В клиническом исследовании IDNT частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при применении препарата Апровель® и плацебо составляла 2,1 и 0,36% соответственно. В клиническом исследовании IRMA частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при приеме препарата Апровель® и плацебо составляла 0,5 и 0% соответственно.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при постмаркетинговом применении препарата Апровель®

Со стороны иммунной системы: очень редко — как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II, отмечались очень редкие случаи аллергических реакций, такие как крапивница, ангионевротический отек. Перечисленные ниже нежелательные явления были выявлены при применении ирбесартана с момента выхода на рынок препарата Апровель®.

Со стороны обмена веществ и питания: неизвестная частота — гиперкалиемия.

Со стороны нервной системы: неизвестная частота — вертиго.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестная частота — повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в крови, гепатит, желтуха.

Со стороны органа слуха: неизвестная частота — звон в ушах.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: неизвестная частота — миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: неизвестная частота — нарушение функции почек, в т.ч. случаи развития почечной недостаточности у пациентов группы риска (см. «Особые указания»).

Общие нарушения: неизвестная частота — астенция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается взаимодействие ирбесартана с ЛС, метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан в основном, метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9 и в меньшей степени подвергается глюкуроноированию. Не наблюдались значительные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия при совместном применении ирбесартана с варфарином, ЛС, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9.

Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина и симвастатина.

При совместном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом или нифедипином фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

С лекарственными препаратами, содержащими алискирен. Комбинация препарата Апровель® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказана пациентам с сахарным диабетом или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С ингибиторами АПФ. Применение препарата Апровель® в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С препаратами калия и калийсберегающими диуретиками, гепарином. На основании опыта, полученного при применении других ЛС, влияющих на РААС, при одновременном применении препаратов калия; заменителей соли, содержащих калий; калийсберегающих диуретиков или других,

способных повышать содержание калия в крови ЛС (гепарин), возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), возможно ослабление антигипертензивного эффекта ирбесартана. У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией или с нарушенной функцией почек применение НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих ирбесартан и НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2.

С препаратами лития. Сообщалось об увеличении сывороточных концентраций лития и увеличении его токсичности при одновременном применении солей лития и ирбесартана.

С диуретиками и другими гипотензивными средствами. При одновременном применении ирбесартана и других гипотензивных средств возможно усиление антигипертензивного действия. Ирбесартан без каких-либо проблем применяли одновременно с другими гипотензивными средствами, такими как β-адренорецепторы, БКК длительного действия и тиазидные диуретики. Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к гиповолемии и повышению риска чрезмерного снижения АД в начале лечения препаратом Апровель®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Опыт применения препарата у взрослых людей в дозах до 900 мг/сут на протяжении 8 нед не выявил какую-либо токсичность.

Лечение: отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки препарата Апровель®. За больным следует установить тщательное наблюдение, лечение должно носить симптоматический и поддерживающий характер; индукция рвоты и/или промывание желудка. Ирбесартан не удаляется из организма при гемодиализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Чрезмерное снижение АД — пациенты с гиповолемией.* Применение препарата Апровель® до настоящего времени редко сопровождалось чрезмерным снижением АД у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующих заболеваний. Как и при применении ингибиторов АПФ, чрезмерное снижение АД, сопровождающееся клинической симптоматикой, может развиваться у пациентов с гипонатриемией/гиповолемией (например в результате интенсивной диуретической терапии, диареи или рвоты, соблюдения диеты с ограничением потребления поваренной соли), а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. Перед началом применения препарата Апровель® необходимо скорректировать гиповолемию и/или гипонатриемию.

Пациенты с функцией почек, зависящей от активности РААС. Как следствие ингибирования РААС, можно ожидать ухудшения функции почек у предрасположенных к этому пациентов. У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС (с артериальной гипертензией и стенозом почечной артерии одной или обеих почек; с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA), лечение лекарственными препаратами, которые воздействуют на РААС, ассоциировалось с олигурией и/или прогрессирующей азоте-

мией и редко — с острой почечной недостаточностью и/или смертью. Нельзя исключить возможность возникновения подобного эффекта при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан.

Почечная недостаточность и пересадка почки. При применении препарата Апровель® у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови. Нет клинических данных относительно применения препарата Апровель® у пациентов, недавно перенесших пересадку почки.

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 с нарушениями функции почек. Благоприятное действие препарата Апровель® в отношении замедления прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых нарушений имело разную степень выраженности у разных групп пациентов, менее выражено оно было у женщин и пациентов, не относящихся к европеоидной расе. В клиническом исследовании IDNT у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 с протеинурией (≥ 900 мг/сут) в подгруппе пациентов с высоким риском стеноза почечных артерий ни у одного пациента, принимавшего препарат Апровель®, не наблюдалось острое раннее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, связанное со стенозом почечных артерий.

Двойная блокада РААС при сочетании препарата Апровель® с ингибиторами АПФ или алискиреном. Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Апровель® с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендуется, т.к. по сравнению с монотерапией имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Применение препарата Апровель® в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела (см. «Противопоказания», «Взаимодействие») и не рекомендуется у других пациентов.

Применение препарата Апровель® в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. «Противопоказания», «Взаимодействие») и не рекомендуется у других пациентов.

Гиперкалиемия. Как и при применении других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, при лечении препаратом Апровель® может развиваться гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности и/или заболеваний сердца. У таких пациентов рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Как и при применении других вазодилаторов, при приеме препарата Апровель® пациентами с аортальным или митральным стенозом или с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, действующие через ингибирование РААС. Поэтому применение препарата Апровель® в таких случаях нецелесообразно.

Пациенты с ИБС и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга. Как и при применении других гипотензивных препаратов, значительное снижение АД у пациентов с ИБС и/или выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. Лечение таких пациентов должно осуществляться под строгим контролем АД.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Влияние препарата Апровель® на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций, не изучалось. Однако исходя из его фармакодинамических свойств, препарат Апровель® не должен влиять на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности (работа на высоте, работа авиадиспетчера, работа с механизмами и т.п.). Но в случае возникновения головокружения и слабости возможно снижение внимания и замедление психомоторных реакций. У пациентов, имеющих такие нежелательные реакции, решение о возможности занятия любыми потенциально опасными видами деятельности должно приниматься врачом индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг. По 14 шт. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги; в картонной пачке 1, 2 или 4 бл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Аторвастатин* (Atorvastatin*)

 **Синонимы**

Аторис®: табл. п.п.о. (KRKA) 64
Торвакард: табл. п.п.о.
(Зентива Фарма) 287

АТОРИС® (ATORIS)

Аторвастатин* 64

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро:

активное вещество:

аторвастатин кальция . . . 10,36 мг
20,72 мг

(эквивалентно 10 или 20 мг аторвастатина соответственно)

вспомогательные вещества: повидон К25 — 5,8/11,6 мг; натрия лаурилсульфат — 2,9/5,8 мг; кальция карбонат — 31,84/63,68 мг; МКЦ — 29/58 мг; лактозы моногидрат — 57,125/114,25 мг; кроскармеллоза натрия — 7,25/14,5 мг; магния стеарат — 0,725/1,45 мг

оболочка пленочная: Opadry II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт — 1,74/3,48, титана диоксид (E171) — 1,9/2,18, макрогол 3000 — 0,88/1,76, тальк — 0,64/1,28) — 4,35/8,7 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро:

активное вещество:

аторвастатин кальция . . . 31,08 мг
62,16 мг
82,88 мг



табл. п.п.о. 30 мг,
бл. 10, нач. картон. 3
Аторис®

(эквивалентно 30, 60 и 80 мг аторвастатина соответственно)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат —

175,24/350,49/467,32 мг; МКЦ — 52,5/105/140 мг; гиппролоза — 6/12/16; кроскармеллоза натрия — 15/30/40 мг; кросповидон, тип А — 15/30/40 мг; полисорбат 80 — 0,68/1,35/1,8 мг; натрия гидроксид — 1,5/3/4 мг; магния стеарат — 3/6/8 мг

оболочка пленочная: Opadry II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт — 3,6/7,2/9,6 мг, титана диоксид (E171) — 2,25/4,5/6 мг, макрогол 3000 — 1,82/3,64/4,85 мг, тальк — 1,33/2,66/3,55 мг) — 9/18/24 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро:

активное вещество:

аторвастатин кальция . . . 41,44 мг
(эквивалентно 40 мг аторвастатина)

вспомогательные вещества: повидон К25 — 23,2 мг; натрия лаурилсульфат — 11,6 мг; кальция карбонат — 127,36 мг; МКЦ — 116 мг; лактозы моногидрат — 199,5 мг; кроскармеллоза натрия — 29 мг; кросповидон — 29 мг; магния стеарат — 2,9 мг

оболочка пленочная: Opadry белый Y-1-7000 (гиппролоза — 10,87 мг, титана диоксид (E171) — 5,44 мг, макрогол 400 — 1,09 мг) — 17,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, 10 и 20 мг: круг-

лые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки, 30 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской.

Таблетки, 60 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки, 80 мг: капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки, 40 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее ГМГ-КоА-редуктазу, гиполипидемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Аторвастатин — гиполипидемическое средство из группы статинов. Основным механизмом действия аторвастатина является ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Это превращение является одним из ранних этапов в цепи синтеза холестерина (Хс) в организме. Подавление аторвастатином синтеза ХС приводит к повышенной реактивности рецепторов ЛПНП в печени, а также во внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению концентрации Хс-ЛПНП в крови.

Антиатеросклеротический эффект аторвастатина является следствием его воздействия на стенки сосудов и компоненты крови. Аторвастатин подавляет синтез изопrenoидов, являющихся факторами роста клеток внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелийзависимое расширение кровеносных сосудов, снижается концентрация Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов (ТГ), происходит повышение концентрации Хс-ЛПВП и аполипопротеина А.

Аторвастатин снижает вязкость плазмы крови и активность некоторых

факторов свертывания и агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он улучшает гемодинамику и нормализует состояние свертывающей системы. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также оказывают действие на метаболизм макрофагов, блокируют их активацию и предупреждают разрыв атеросклеротической бляшки.

Как правило, терапевтический эффект аторвастатина отмечается после 2 нед лечения, а максимальный эффект развивается через 4 нед.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. смерть от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, — на 26%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция аторвастатина высокая, примерно 80% всасывается из ЖКТ. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. T_{max} в среднем 1–2 ч. У женщин T_{max} выше на 20%, а AUC — ниже на 10%. Различия фармакокинетики у пациентов по возрасту и полу незначительные и не требуют коррекции дозы.

У пациентов с алкогольным циррозом печени T_{max} в 16 раз выше нормы. Прием пищи несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25 и 9% соответственно), однако снижение концентрации Хс-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи.

Биодоступность аторвастатина низкая (12%), системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и первичным прохождением через печень.

Средний V_d аторвастатина — 381 л. Более 98% аторвастатина связывается с белками плазмы крови. Аторвастатин не проникает через ГЭБ. Метаболизи-

руется преимущественно в печени под действием изофермента СУР3А4 цитохрома Р450 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксильированные метаболиты, продукты бета-окисления), которые обуславливают примерно 70% ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, на протяжении 20–30 ч.

$T_{1/2}$ аторвастатина 14 ч. Выводится в основном с желчью (не подвергается выраженной кишечной-печеночной рециркуляции, не выводится в ходе гемодиализа). Примерно 46% аторвастатина выводится через кишечник и менее 2% — почками.

Особые группы пациентов

Дети. Исследования фармакокинетики у детей не проводились.

Пациенты пожилого возраста. $C_{\max}$ и AUC препарата у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) на 40 и 30% соответственно выше таковых у взрослых пациентов молодого возраста (клинического значения не имеет).

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Нарушение функции печени. Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ — примерно в 16 раз, AUC — примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ. Для дозировок 10, 20 мг

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (II тип по Фредриксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредриксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредриксону) (в качестве дополнения к диете);

- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредриксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;

Для дозировок 30, 40, 60, 80 мг

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (II тип по Фредриксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредриксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредриксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредриксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;

Для всех дозировок

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной стадии (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени любой этиологии;
- повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- заболевания скелетных мышц;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: алкоголизм; заболевания печени в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Аторис® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что риск для плода может превышать любую возможную пользу для матери.

У женщин репродуктивного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, применение препарата Аторис® не рекомендуется. При планировании беременности необходимо прекратить применение препарата Аторис®, по крайней мере, за 1 мес до запланированной беременности.

Сведений о выделении аторвастатина с грудным молоком нет. Однако у некоторых видов животных сходная концентрация аторвастатина в сыворотке крови и молоке лактирующих животных. При необходимости применения препарата Аторис® в период лактации, во избежание риска развития нежелательных явлений у груд-

ных детей, грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

До начала применения препарата Аторис® пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение концентрации липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение всей терапии препаратом. Перед началом терапии следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

Лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 10 мг. Доза препарата варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и подбирается с учетом исходной концентрации Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального терапевтического эффекта.

Препарат Аторис® можно принимать однократно в любое время суток, но в одно и то же время каждый день. Терапевтический эффект отмечается после 2 нед лечения, а максимальный эффект развивается через 4 нед.

В начале терапии и/или во время увеличения дозы необходимо каждые 2–4 нед контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу.

Первичная (гетерозиготная наследственная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb): лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 10 мг, которую увеличивают после 4 нед, в зависимости от реакции пациента. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия: диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии. Начальная доза подбирается индивидуально, в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной на-

следственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдается при применении препарата в суточной дозе 80 мг (однократно). Препарат Аторис® применяется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста дозу препарата Аторис® изменять не следует.

Нарушение функции почек. Не оказывает влияние на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП при применении аторвастатина, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени необходима осторожность (в связи с замедлением выведения препарата из организма). В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели (регулярный контроль активности АСТ и АЛТ). При значительном повышении активности печеночных трансаминаз доза препарата Аторис® должна быть уменьшена или лечение должно быть прекращено.

Применение в комбинации с другими ЛС При необходимости одновременного применения с циклоспорином суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг.

Рекомендации для определения цели лечения.

Рекомендации Национальной образовательной программы по Хс (National Cholesterol Education Program, NCEP), США

Если достигнута целевая концентрация ХС-ЛПНП, а концентрация ТГ ≥ 200 мг/дл, то вторичная цель терапии — снижение концентрации ХС (исключая ХС-ЛПВП) до концентрации на 30 мг/дл ниже целевой в каждой категории риска.

Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с очень высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови до уровня $< 1,8$ ммоль/л и/или в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить уровень ХС-ЛПНП на 50% от исходного значения.

Рекомендации Российского кардиологического общества, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиологической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) (V пересмотр 2012 г): оптимальными значениями уровней ХС-ЛПНП и общего холестерина (ОХС) для пациентов с высоким риском являются: $\leq 2,5$ ммоль/л (или ≤ 100 мг/дл) и $\leq 4,5$ ммоль/л (или ≤ 175 мг/дл), соответственно и для пациентов с очень высоким риском: $\leq 1,8$ ммоль/л (или ≤ 70 мг/дл) и ≤ 4 ммоль/л (или ≤ 150 мг/дл), соответственно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — от $< 1/10000$; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, бессонница, головокружение, парестезия, астенический синдром; нечасто — периферическая нейропатия, амнезия, гипестезия.

Со стороны органов чувств: нечасто — шум в ушах; редко — назофарингит, носовое кровотечение.

Со стороны органов кроветворения: нечасто — тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: часто — боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, диспепсия, тошнота.

та, диарея, метеоризм (вздутие живота), боль в животе; нечасто — анорексия, нарушение вкусового восприятия, рвота, панкреатит; редко — гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия, артралгия, боль в спине, припухлость суставов; нечасто — миопатия, судороги мышц; редко — миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилий).

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — снижение потенции, вторичная почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, кожный зуд; нечасто — крапивница; очень редко — ангионевротический отек, алопеция, буллезная сыпь, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны иммунной системы: часто — аллергические реакции; очень редко — анафилаксия.

Лабораторные показатели: нечасто — повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности сывороточной КФК; очень редко — гипергликемия, гипогликемия.

Прочие: часто — периферические отеки; нечасто — недомогание, повышен-

ная утомляемость, лихорадка, увеличение массы тела.

Причинно-следственная связь некоторых нежелательных эффектов с применением препарата Аторис®, которые расценивают как очень редкие, не установлена. При появлении тяжелых нежелательных эффектов применение препарата Аторис® следует прекратить.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение аторвастатина с циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, хинупристин/далфопристин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, ритонавир), противогрибковыми средствами (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) или с нефазодоном может приводить к повышению концентрации аторвастатина в сыворотке крови, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточности. Так, при одновременном применении с эритромицином T_{max} аторвастатина увеличивается на 40%. Все эти препараты ингибируют изофермент CYP3A4, который принимает участие в метаболизме аторвастатина в печени.

Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении аторвастатина с фибратами и никоти-

Категория риска	Целевая концентрация Хс-ЛПНП, мг/дл	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется изменение образа жизни, мг/дл	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется фармакотерапия, мг/дл
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск $>20\%$)	<100	≥ 100	≥ 130 (100–129 — возможна фармакотерапия)
более 2 факторов риска (10-летний риск $\leq 20\%$)	<130	≥ 130	10-летний риск 10–20% — ≥ 130 10-летний риск $<10\%$ — ≥ 160
0–1 фактор риска **	<160	≥ 160	≥ 190 (160–189 — назначают препарат, снижающий концентрацию Хс-ЛПНП)

* Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих концентрацию Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его концентрации до <100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, такие как никотиновая кислота в липидснижающих дозах и фибраты. Врач также может отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

** При отсутствии факторов риска или наличии только 1 фактора риска практически у всех пациентов 10-летний риск $<10\%$, поэтому его оценка не требуется.

новой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Одновременный прием аторвастатина с фенитоином и рифампицином, которые являются индукторами изофермента СYP3A4, может приводить к уменьшению эффективности аторвастатина. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом СYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента СYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1 (например циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.

При одновременном применении с антацидами (суспензия гидроксидов магния и алюминия) снижается концентрация аторвастатина в плазме крови.

При одновременном приеме аторвастатина с колестилолом концентрация аторвастатина в плазме понижается на 25%, но терапевтический эффект комбинации выше, чем эффект одного аторвастатина.

Одновременное применение с ЛС, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидин, кетоконазол, спиронолактон), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

У пациентов, одновременно получающих 80 мг аторвастатина и дигоксин, содержание дигоксина в плазме возрастает примерно на 20%, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением.

При совместном приеме аторвастатина с пероральными контрацептивами (норэтиндрон и этинилэстрадиол) возможно усиление всасывания контрацептивов и повышение их концен-

трации в плазме крови. Следует контролировать выбор контрацептивов у женщин, получающих аторвастатин.

Одновременный прием аторвастатина с варфарином может усиливать в первые дни действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение ПВ). Этот эффект исчезает после 15 дней совместного приема указанных препаратов.

При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено. Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона.

Одновременное применение с ингибиторами протеаз ведет к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетику аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Отмечены случаи развития рабдомиолиза у пациентов, применяющих аторвастатин и фузидовую кислоту.

Сопутствующая терапия

При применении аторвастатина с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной терапии признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено. Употребление сока грейпфрута в период применения препарата Аторис® может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. В связи с этим пациенты, принимающие препарат Аторис®, должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1,2 л в день.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:*

при развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат должен быть немедленно отменен.

Лечение: больному необходимо ввести диуретик и раствор натрия гидрокар-

боната. При необходимости следует провести гемодиализ. Рабдомиолиз может приводить к гиперкалиемии, для устранения которой требуется в/в введение кальция хлорида или кальция глюконата, инфузия 5% раствора декстрозы (глюкозы) с инсулином, использование калийобменных смол. Поскольку аторвастатин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен. Специфического антидота нет. *Общие мероприятия:* мониторинг и поддержание жизненных функций организма и предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, назначение активированного угля или слабительных средств).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии препаратом Аторис® пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Необходимо контролировать функцию печени. В период терапии препаратом Аторис® может наблюдаться повышение активности печеночных ферментов в плазме крови. Это повышение, как правило, небольшое и клинически незначимо. Однако рекомендуется контроль активности печеночных ферментов в плазме крови до начала терапии, через 6, 12 нед и при увеличении дозы препарата Аторис®. Если отмечается трехкратное, относительно ВГН, повышение активности АСТ и/или АЛТ, лечение препаратом Аторис® должно быть прекращено.

Повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови зависит от дозы препарата и обратимо у всех пациентов.

Препарат Аторис® следует применять с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем и пациентам с заболеванием печени в анамнезе.

На фоне применения препарата Аторис® возможна миалгия.

Диагноз миопатии (боль в мышцах или мышечная слабость в сочетании с повышением активности КФК) вероятен у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. При применении препарата Аторис®, как и при применении других статинов, редко, но возможно развитие рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Риск этого осложнения возрастает при одновременном применении с препаратом Аторис® следующих лекарственных препаратов: фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), циклоспорина (суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг), нефазодона, некоторых антибиотиков, противогрибковых средств из группы азолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз.

При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности рекомендуется определить сывороточную активность КФК. Если активность КФК превышает ВГН более чем в 10 раз, лечение следует прекратить. При дифференциальном диагнозе болей за грудиной, следует учитывать возможность увеличения сывороточной активности КФК при применении препарата Аторис®.

Необходимо регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из вышеперечисленных средств.

Пациента необходимо предупредить о том, что ему следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Препарат Аторис® содержит лактозу, в связи с чем его применение пациентам с дефицитом лактазы, неперено-

симостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими сложными механизмами. Учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.* По 10 шт. в блистере из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ-алюминиевая фольга. 1, 3, 6 или 9 бл. в картонной пачке.

При упаковке на российском предприятии ООО «КРКА-РУС» и ЗАО Вектор-Медика: 1, 3, 6 или 9 бл. в пачке картонной.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг и 80 мг. По 10 шт. в блистере из комбинированного материала ориентированный полиамид/алюминий/ПВХ-алюминиевая фольга. 3, 6 или 9 бл. в пачке картонной.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. По 10 шт. в блистере (контурная ячейковая упаковка) из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ-алюминиевая фольга. 1, 3, 6 или 9 бл. в пачке картонной.

При упаковке на российском предприятии ООО «КРКА-РУС»: 1, 3, 6 или 9 бл. в пачке картонной.

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия: По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке (блистере) из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ по ГОСТ 52145-2003 и фольги алюминиевой по ГОСТ 745-2003, или ТУ 48-21-270-94, или по спецификации АО «КРКА, д.д. Ново место», Словения (Coldforming OPA/Al/PVC-Al).

По 1, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89.

КОММЕНТАРИЙ. Аторис® — единственный генерический аторвастатин имеющий столь весомую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности.

В ряде исследований были получены следующие данные

Исследование INTER-ARS. Международное сравнительное исследование препарата Аторис® (КРКА) и оригинального аторвастатина. Исследование продолжалось 16 нед, и было проведено в 3 странах (Словения, Польша и Чехия). В исследование было включено 117 пациентов, которые были рандомизированы на две группы — одна группа получала препарат Аторис® (n=57), другая — оригинальный аторвастатин (n=60). На момент завершения исследования средняя дозировка препарата Аторис® составила 16 мг. Исследование подтвердило терапевтическую эквивалентность препарата Аторис® оригинальному аторвастатину по нормализации липидного спектра. Препарат Аторис® также показал сравнимые с оригинальным аторвастатином эффекты по снижению С-реактивного белка. Профиль переносимости препарата Аторис® полностью сопоставим с профилем переносимости оригинального аторвастатина.

Исследование ATLANTICA. Оценка эффективности и безопасности препарата Аторис® в долгосрочной активной терапии пациентов с дислипидемией и повышенным абсолютным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование было включено 655 пациентов. Пациенты были рандомизированы на три группы.

Пациенты в группе А (n=216) получали препарат Аторис® в дозировке 10 мг, пациенты в группе В (n=207) получали препарат Аторис® в дозировке от 10 мг до 80 мг (средняя дозировка в конце исследования состав-

А

ляла 28,6 мг), пациенты в группе С (n=209) получали стандартную терапию (изменение образа жизни, медикаментозная терапия включала гиполипидемическое лечение).

Наиболее значимое изменение Хс-ЛПНП (42% снижение), ОХс (30% снижение), ТГ (24% снижение) после 24 нед отмечалось у пациентов, получавших более интенсивную терапию atorvastатином (группа В) в сравнении с пациентами, получавшими препарат Аторис® в дозировке 10 мг, и пациентами, получавшими обычную терапию. Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность препарата Аторис® при долгосрочной терапии пациентов с дислипидемией и повышенным абсолютным сердечно-сосудистым риском.

Исследование АТОР. Оценка эффективности и безопасности препарата Аторис® в большой популяции пациентов (пациенты с ИБС, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, облитерирующими заболеваниями некоронарных артерий). Продолжительность исследования составила 12 нед. Пациенты (n=334) получали препарат Аторис® в дозировках от 10 до 40 мг. Средняя суточная доза препарата Аторис® в конце исследования составляла 21,3 мг. Терапия препаратом Аторис® привела к статистически значимому снижению Хс-ЛПНП на 36% и ОХс на 26%. Исследование подтвердило терапевтическую эффективность и хороший профиль безопасности препарата Аторис® у широкой группы пациентов.

Исследование FARVATER. Оценка эффективности влияния препарата Аторис® 10 и 20 мг на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией. В исследование было включено 50 пациентов, которые после рандомизации получали препарат Аторис® в дозировках 10 или 20 мг/сут. Применение препарата Аторис® как 10, так и 20 мг/сут в течение 6 нед сопровождалось значимым снижением уровня ОХс, ТГ и

Хс-ЛПНП. В группе пациентов, получавших 10 мг/сут препарата Аторис®, это снижение составило 24,5% (ОХс), 18,4% (ТГ), 34,9% (Хс-ЛПНП), а у получавших Аторис® 20 мг/сут — 29,1% (ОХс), 28,2% (ТГ), 40,9% (Хс-ЛПНП), соответственно. Через 12 нед терапии ЭЗВ (эндотелий-зависимая вазодилатация) значительно увеличилась на 40,2% (10 мг/сут) и 51,3% (20 мг/сут). Ригидность сосудистой стенки уменьшилась на 23,4% (p=0,008) и 25,7% (p=0,002) в группах 10 и 20 мг/сут, соответственно. Исследование продемонстрировало эффективное снижение уровней липидов и плеiotропные эффекты у пациентов с ИБС и гиперлипидемией.

Исследование OSCAR. Оценка эффективности и безопасности препарата Аторис® в условиях реальной клинической практики. В исследование было включено 7098 пациентов, которые получали atorvastатин компании КРКА — препарат Аторис® (10 мг/сут). Через 8 нед терапии препаратом Аторис® уровень ОХс снизился на 22,7%, Хс-ЛПНП — на 26,7% и ТГ — на 24%. Общий сердечно-сосудистый риск уменьшился на 33%. Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность препарата Аторис® в условиях реальной клинической практики.

Литература

1. Inter Ars. Data on file, KRKA d.d., Novo mesto.
2. ATLANTICA (Эффективность и безопасность Аториса (аторвастатин, КРКА) и его влияние на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с гиперлипидемией) - Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Научно-диспансерный отдел НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова.- ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.// Кардиология.- №11.- 2008.
3. АТОР. Data on file, KRKA d.d., Novo mesto.
4. FARVATER (Эффективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ) - А. Сусеков, В. Кухарчук.- ФГУ РКНПК МЗ РФ и СР Москва.-

2006.- Кардиология.- №9.- 06.- С.4–9.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР — Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006гг.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2007.- 6(1).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

БЕТАДИН® (BETADINE®)

Повидон-йод 272

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



*р-р д/местн. и наружн. прим.
10%, фл.-кап. ПЭ 30 мл, пач.
картон. 1*
Бетадин®

СОСТАВ

✦ **Раствор для местного и наружного применения** 100 мл

активное вещество:

повидон-йод 10 г

вспомогательные вещества: глицерол — 1 г; ноноксиол 9 — 0,25 г; лимонная кислота безводная — 0,071 г; динатрия гидрофосфат — 0,15 г; 10% раствор натрия гидроксида (м/о) для установления рН; вода очищенная — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* темно-коричне-

вого цвета, не содержащий взвешенных или осажденных частиц.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антисептическое и дезинфицирующее средство. Высвобождаясь из комплекса с ПВП, при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками бактериальный йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением *M. tuberculosis*). Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении почти не происходит абсорбции йода.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии;
- лечение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике;
- обработка пролежней, трофических язв, диабетической стопы;
- дезинфекция кожи и слизистых при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (в т.ч. пункции, биопсии, инъекции);
- дезинфекция кожи вокруг дренажей, катетеров, зондов;
- дезинфекция полости рта при стоматологических операциях;
- дезинфекция родовых путей, при проведении малых гинекологических операций (в т.ч. искусственное прерывание беременности, введение внутриматочной спирали (ВМС), коагуляция эрозии и полипа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата;
- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз) — см. «Особые указания»;

- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети.

С осторожностью: беременность и период кормления грудью, хроническая почечная недостаточность.

Применение Бетадина® не рекомендуется с 3-го мес беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Для обработки кожи и слизистых оболочек применяют в неразбавленном виде для смазывания, промывания или в качестве влажного компресса. Для применения в дренажных системах 10% раствор разбавляют от 10 до 100 раз. Раствор приготавливают непосредственно перед применением, разбавленные растворы не хранят.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная абсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы.

Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможно проявление аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора бактерицидная активность может быть увеличена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При нарушениях функции щитовидной железы применение препарата возможно только под строгим наблюдением врача.

Применение препарата у новорожденных детей возможно только в случае необходимости, после исследования функции щитовидной железы.

Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у больных с ХПН.

Необходимо следить за тем, чтобы под больным не оставался излишек раствора. Не нагревать перед употреблением.

В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата.

Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для местного и наружного применения. По 30, 120 и 1000 мл препарата во флаконе из ПЭ зеленого цвета, снабженном капельницей из бесцветного ПЭ и навинчивающейся пробкой из белого пропилен с контролем первого вскрытия. Флаконы по 30 и 120 мл в картонной пачке. На флакон по 1000 мл наклеивается две этикетки и прикрепляется инструкция, флакон в картонную пачку не вкладывается.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Без рецепта.

Бетаметазон*
(Betamethasone*)

 *Синонимы*

Бетаспан® Дено: сусп.

д/ин. (Фармак ПАО)..... 76

БЕТАСПАН® ДЕПО
(BETASPAN DEPOT)

Бетаметазон*..... 76

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

Суспензия для инъекций 1 мл
активные вещества:

бетаметазона дипропионат 6,43 мг

(эквивалентно 5 мг бетаметазона)
бетаметазона натрия
фосфат..... 2,63 мг
(эквивалентно 2 мг бетаметазона)
вспомогательные вещества: метилпарагидроксibenзоат
(E218) — 1,3 мг; пропилпарагидроксибензоат (E216) — 0,2 мг; бензиловый спирт — 9 мг; натрия хлорид — 5,5 мг; натрия гидрофосфат — 0,6 мг; динатрия эдетат дигидрат — 0,1 мг; кармеллоза натрия — 5,2 мг; полисорбат 80 — 0,5 мг; макрогол 4000 — 25 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Суспензия:* прозрачная бесцветная или желтоватого цвета слегка вязкая жидкость, содержащая легко суспенсируемые частицы белого или почти белого цвета. При взбалтывании образуется суспензия белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Глюкокортикоидное, противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное.*



сусп. д/ин. 7 мг/мл, амп. с точк.
или кольц. излома 1 мл, бл. 1, 5,
нач. картон. 1

Бетаспан® Депо

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бетаспан® Депо — ГКС, обладает высокой ГКС- и незначительной минералокортикоидной активностью. Препарат оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, а также выраженное и разнообразное воздействие на различные виды обмена веществ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение.* Бетаметазона натрия фосфат хорошо растворим, и после в/м введения быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется из места введения, что обеспечивает быстрое начало терапевтического действия. Бетаметазона дипропионат медленно абсорбируется из депо. Связь бетаметазона с белками плазмы составляет 62,5%.

Метаболизм и выведение. Метаболизируется в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов. Бетаметазона дипропионат метаболизируется постепенно, что обуславливает длительное действие препарата, и выводится в течение более чем 10 дней. Бетаметазона натрия фосфат практически полностью выводится в течение одного дня после введения. Выводится бетаметазон преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение состояний и заболеваний, при которых терапия ГКС позволяет добиться адекватного клинического эффекта (необходимо учитывать, что при некоторых заболеваниях терапия ГКС является дополнительной и не заменяет стандартную терапию):

- заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилит, эпикондилит, кокцигодиния, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасцит;
- аллергические заболевания, в т.ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный

Б

дичный ринит, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь, реакции на укусы насекомых;

- дерматологические заболевания, в т.ч. атопический дерматит, монетовидная экзема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обыкновенная пузырчатка, кистозные формы акне;
- системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит;
- гемобластозы (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых; острый лейкоз у детей);
- первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов);
- другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС-терапии (адреногенитальный синдром, регионарный илеит, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГКС;
- системные микозы;
- в/в или п/к введение;
- при внутрисуставном введении: нестабильный сустав, инфекционный артрит;
- введение в инфицированные поверхности и межпозвоночное пространство;
- нарушение коагуляции (в т.ч. лечение антикоагулянтами);
- тромбоцитопеническая пурпура (в/м введение);
- одновременное применение живых вакцин;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет (наличие в составе бензилового спирта).

С осторожностью: паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) — простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), активный или латентный туберкулез; применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической противомикробной терапии; период вакцинации (инактивированными вакцинами) за 8 нед до и 2 нед после вакцинации, лимфаденит после прививки БЦЖ; иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицирование); заболевания ЖКТ — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит, абсцес или другие гнойные инфекции; заболевания ССС, в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия; эндокринные заболевания — сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга, ожирение III–IV степени; тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз, цирроз печени, гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению; острый психоз, тяжелые аффективные расстройства (в т.ч. в анамнезе, особенно стероидный психоз); системный остеопороз, миастения *gravis*, полиомиелит (за исключением бульбарной формы энцефалита);

открыто- и закрытоугольная глаукома, заболевания глаз, вызванные *Herpes simplex* (из-за риска перфорации роговицы), беременность; для внутрисуставного введения — общее тяжелое состояние пациента, неэффективность (или кратковременность) действия двух предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Контролируемые исследования безопасности применения бетаметазона при беременности не проводились. В случае необходимости применения препарата Бетаспан® Депо в период беременности необходимо оценить соотношение ожидаемой пользы терапии для матери и возможного риска для плода.

Новорожденные, матери которых получали терапевтические дозы ГКС во время беременности, должны находиться под медицинским контролем (для раннего выявления надпочечниковой недостаточности).

При необходимости применения препарата Бетаспан® Депо в период грудного вскармливания, его следует прекратить, принимая во внимание важность терапии для матери (из-за возможных побочных эффектов у детей).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/м, внутрисуставное, околосуставное, интрабурсальное, в/к, внутритканевое и внутрисочкаговое введение.

Незначительные размеры кристаллов бетаметазона дипропионата позволяют применять иглы небольшого диаметра (вплоть до 26 калибра) для в/к введения и введения непосредственно в очаг поражения.

Нельзя вводить в/в и п/к.

Строгое соблюдение правил асептики обязательно при применении препарата.

Шприц следует встряхнуть перед введением препарата.

Режим дозирования и способ введения устанавливают индивидуально, в

зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента.

При системной терапии начальная доза препарата Бетаспан® Депо в большинстве случаев составляет 1–2 мл. Введение повторяют по мере необходимости, в зависимости от состояния пациента.

В/м введение

В/м введение препарата Бетаспан® Депо следует осуществлять глубоко в мышцу, выбирая при этом крупные мышцы и избегая попадания в другие ткани (для предотвращения атрофии тканей).

При тяжелых состояниях, требующих принятия экстренных мер, начальная доза составляет 2 мл препарата.

При различных дерматологических заболеваниях, как правило, достаточно введения 1 мл препарата.

При заболеваниях дыхательной системы начало действия препарата наступает в течение нескольких часов после в/м инъекции.

При бронхиальной астме, сенной лихорадке, аллергическом бронхите и аллергическом рините существенное улучшение состояния достигается после введения 1–2 мл препарата.

При острых и хронических бурситах начальная доза для в/м введения составляет 1–2 мл препарата. При необходимости проводят несколько повторных инъекций.

Если удовлетворительный клинический ответ не наступает через определенный промежуток времени, препарат следует отменить и назначить другую терапию.

Местное введение

При местном введении одновременное применение местноанестезирующего препарата необходимо лишь в редких случаях. Если оно желательно, то применяют 1 или 2% растворы прокаина гидрохлорида или лидокаина, не содержащие метилпарабен, пропилпарабен, фенол и другие подобные вещества. При этом смешивание производят в шприце, сначала набирая в шприц из

флакона требуемую дозу препарата Бетаспан® Депо. Затем в этот же шприц забирают из ампулы требуемое количество местного анестетика и встряхивают в течение короткого периода времени.

При острых бурситах (субдельтовидный, подлопаточный, локтевой и преднадколенниковый) введение 1–2 мл препарата в синовиальную сумку облегчает боль и восстанавливает подвижность сустава в течение нескольких часов. После купирования обострения при хронических бурситах применяют меньшие дозы препарата. При острых тендосиновитах, тендинитах и перитендинитах одна инъекция препарата улучшает состояние больного; при хронических инъекцию повторяют в зависимости от реакции пациента. Следует избегать введения препарата непосредственно в сухожилие. Внутрисуставное введение препарата в дозе 0,5–2 мл снимает боль, ограничение подвижности суставов при ревматоидном артрите и остеоартрозе в течение 2–4 ч после введения. Длительность терапевтического действия значительно варьирует и может составлять 4 и более недель.

Рекомендуемые дозы препарата при введении в крупные суставы составляют от 1 до 2 мл; в средние — 0,5–1 мл; в мелкие — 0,25–0,5 мл.

При некоторых дерматологических заболеваниях эффективно в/к введение препарата непосредственно в очаг поражения, доза составляет 0,2 мл/см². Очаг равномерно обкалывают, используя туберкулиновый шприц и иглу диаметром около 0,9 мм. Общее количество введенного препарата на всех участках не должно превышать 1 мл в течение 1 нед. Для введения в очаг поражения рекомендуется применять туберкулиновый шприц с иглой 26 калибра.

Рекомендуемые разовые дозы препарата (при интервале между введениями 1 нед) при бурситах: при омолозлости — 0,25–0,5 мл (как правило, эффективны 2 инъекции), при шпоре — 0,5 мл, при

ограничении подвижности большого пальца стопы — 0,5 мл, при синовиальной кисте — 0,25–0,5 мл, при тендосиновите — 0,5 мл, при остром подагрическом артрите — 0,5–1 мл. Для большинства инъекций подходит туберкулиновый шприц с иглой 25 калибра.

После достижения терапевтического эффекта поддерживающую дозу подбирают путем постепенного снижения дозы препарата Бетаспан® Депо, вводимом через соответствующие интервалы времени. Снижение продолжают до достижения минимальной эффективной дозы.

При возникновении или угрозе возникновения стрессовой ситуации (не связанной с заболеванием) может возникнуть необходимость в увеличении дозы препарата. Отмену препарата после длительной терапии проводят путем постепенного снижения дозы. Наблюдение состояния пациента осуществляют по крайней мере в течение года по окончании длительной терапии или применения в высоких дозах.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития и выраженность побочных эффектов, как при применении и других ГКС, зависят от величины используемой дозы и длительности применения препарата. Эти явления обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек, шок, снижение АД.

Со стороны эндокринной системы: вторичная надпочечниковая недостаточность (особенно в период стресса при заболевании, травме, хирургическом вмешательстве), синдром Иценко-Кушинга, снижение толерантности к углеводам, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах, нарушение внутриутробного развития, задержка роста и полового развития у детей.

Со стороны обмена веществ и питания: гипернатриемия, повышение выделения калия, увеличение выведения кальция, гипокалиемический алкалоз, задержка жидкости в тканях, отрицательный азотный баланс (из-за катаболизма белка), липоматоз (в т.ч. медиастинальный и эпидуральный липоматоз, которые могут вызвать неврологические осложнения), повышение массы тела.

Со стороны психики: эйфория, изменения настроения, депрессия (с выраженными психотическими реакциями), личностные расстройства, повышенная раздражительность, бессонница.

Со стороны нервной системы: судороги, повышение ВЧД с отеком диска зрительного нерва (чаще по окончании терапии), головокружение, головная боль.

Со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение ВГД, глаукома, экзофтальм; в редких случаях — слепота (при введении препарата в области лица и головы).

Со стороны сердца и сосудов: ХСН (у предрасположенных пациентов), повышение АД.

Со стороны ЖКТ: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с возможной последующей перфорацией и кровотечением, острый панкреатит, метеоризм, икота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нарушение заживления ран, атрофия и истончение кожи, петехии, экхимозы, повышенное потоотделение, дерматит, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза, снижение реакции при проведении кожных тестов.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: мышечная слабость, стероидная миопатия, потеря мышечной массы, усиление миастенических симптомов при тяжелой псевдопаралитической миастении, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки бедренной или плечевой кости, патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожи-

лий, нестабильность суставов (при повторных внутрисуставных введениях).

Со стороны половых органов и молочной железы: нарушение менструального цикла.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гиперпигментация, гипопигментация, подкожная и кожная атрофия, асептический абсцесс, приливы крови к лицу после инъекции (или внутрисуставного введения), нейтрогенная артропатия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с фенобарбиталом, рифампицином, фенитоином или эфедрином возможно ускорение метаболизма ГКС при снижении их терапевтической активности.

При одновременном применении ГКС и эстрогенов может потребоваться коррекция дозы препаратов (из-за опасности их передозировки). При совместном применении ГКС и калийвыводящих диуретиков повышается вероятность развития гипокалиемии.

Одновременное применение ГКС и сердечных гликозидов повышает риск возникновения аритмии или дигиталисной интоксикации (из-за гипокалиемии).

ГКС могут усиливать выведение калия, вызванное амфотерицином-В.

При совместном применении ГКС и непрямых антикоагулянтов возможны изменения свертываемости крови, требующие коррекции дозы.

При комбинированном применении ГКС с НПВС или этанолом и этанолсодержащими препаратами возможно повышение частоты появления или интенсивности эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

При совместном применении ГКС могут снизить концентрацию калиевых ионов в плазме крови.

Одновременное введение ГКС и соматропина может привести к замедлению абсорбции последнего (следует

избегать введения доз бетаметазона, превышающих 0,3–0,45 мг/м²/сут).

На фоне применения ГКС может быть получен ложноотрицательный результат при проведении азотного голубого тетразолевого теста на бактериальную инфекцию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* острая передозировка бетаметазона не приводит к угрожающим жизни ситуациям. Введение в течение нескольких дней ГКС в высоких дозах не приводит к нежелательным последствиям (за исключением случаев применения очень высоких доз или при применении при сахарном диабете, глаукоме, обострении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, или при одновременном применении сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов или калийвыводящих диуретиков).

Лечение: необходим тщательный медицинский контроль состояния пациента; следует поддерживать оптимальное потребление жидкости и контролировать содержание электролитов в плазме и моче (особенно соотношение ионов натрия и калия). При необходимости следует провести соответствующую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Режим дозирования и способ введения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента. Доза должна быть как можно меньше, а период применения как можно короче. Начальную дозу подбирают до тех пор, пока не будет достигнут необходимый терапевтический эффект. Если после достаточного промежутка времени терапевтический эффект не наблюдается, производят отмену препарата путем постепенного снижения дозы и подбирают другой соответствующий метод лечения.

При возникновении или угрозе возникновения стрессовой ситуации (не связанной с заболеванием) может возникнуть необходимость в увеличении дозы препарата.

Отмену препарата после длительной терапии проводят путем постепенного снижения дозы.

Наблюдение состояния пациента осуществляют по крайней мере в течение года по окончании длительной терапии или применения в высоких дозах.

Введение препарата в мягкие ткани, очаг поражения и внутрь сустава может при выраженном местном действии одновременно привести к системному действию.

Учитывая вероятность развития анафилактикоидных реакций при парентеральном введении ГКС, следует принять необходимые меры предосторожности перед введением препарата, особенно при наличии у пациента анамнестических указаний на аллергические реакции к ЛС.

Препарат содержит два активных вещества — производных бетаметазона, одно из которых — бетаметазона натрия фосфат — быстро проникает в системный кровоток. При назначении следует учитывать возможное системное действие быстрорастворимой фракции препарата.

На фоне применения препарата возможны нарушения психики (особенно у пациентов с эмоциональной нестабильностью или склонностью к психозам).

При применении препарата Бетаспан® Депо у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция гипогликемической терапии. Пациентов, получающих ГКС, не следует вакцинировать против оспы. Не проводить и другую иммунизацию у пациентов, получающих ГКС (особенно в высоких дозах), ввиду возможности развития неврологических осложнений и низкой ответной иммунной реакции (отсутствие образования антител). Однако проведение иммунизации возможно при проведении заместительной терапии (например при первичной недостаточности коры надпочечников).

Пациентов, получающих препарат Бетаспан® Депо в дозах, подавляющих иммунитет, следует предупредить о необходимости избегать контакта с больными ветряной оспой и корью (особенно важно при применении препарата у детей).

При применении препарата следует учитывать, что ГКС могут маскировать признаки инфекционного заболевания, а также снижать сопротивляемость организма инфекциям. Назначение препарата при активном туберкулезе возможно лишь в случаях молниеносного или диссеминированного туберкулеза в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией. При назначении препарата пациентам с латентным туберкулезом или положительной реакцией на туберкулин следует решить вопрос о профилактической противотуберкулезной терапии. При профилактическом применении рифампицина необходимо учитывать ускорение печеночного клиренса бетаметазона (может потребоваться коррекция дозы). При наличии жидкости в суставной полости следует исключить септический процесс. Заметное усиление болезненности, отечности, повышение температуры окружающих тканей и дальнейшее ограничение подвижности сустава свидетельствуют об инфекционном артрите. При подтверждении диагноза необходимо назначить антибактериальную терапию.

Повторные инъекции в сустав при остеоартрозе могут повысить риск разрушения сустава. Введение ГКС в ткань сухожилия постепенно приводит к разрыву сухожилия. После успешной внутрисуставной терапии пациенту следует избегать перегрузок суставов.

Длительное применение ГКС может привести к задней субкапсулярной катаракте (особенно у детей), глаукоме с возможным поражением зрительного нерва и способствовать развитию вторичной глазной инфекции (грибковая или вирусная). Необходи-

димо периодически проводить офтальмологическое обследование, особенно у пациентов, получающих препарат Бетаспан® Депо более 6 мес.

При повышении АД, задержке жидкости и натрия в организме и увеличении выведения калия из организма пациентам рекомендуют диету с ограничением поваренной соли и дополнительное применение калийсодержащих препаратов.

Все ГКС усиливают выведение кальция.

При одновременном применении препарата Бетаспан® Депо и сердечных гликозидов или препаратов, влияющих на электролитный состав плазмы, требуется контроль водно-электролитного баланса.

С осторожностью применяют ацетилсалициловую кислоту в комбинации с препаратом Бетаспан® Депо при гипопротромбинемии.

Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников в связи со слишком быстрой отменой ГКС возможно в течение нескольких месяцев после окончания терапии. При возникновении или угрозе возникновения стрессовой ситуации в течение этого периода терапии препаратом Бетаспан® Депо следует возобновить и одновременно назначить минералокортикоидный препарат (из-за возможного нарушения секреции минералокортикоидов). Постепенная отмена ГКС позволяет уменьшить риск развития вторичной надпочечниковой недостаточности.

На фоне применения ГКС возможно изменение подвижности и количества сперматозоидов.

При длительной терапии ГКС целесообразно рассмотреть возможность перехода с парентеральных на пероральные ГКС, с учетом оценки соотношения польза/риск.

Применение в педиатрии. Дети, которым проводится терапия препаратом (особенно длительная), должны находиться под тщательным медицин-

ским наблюдением на предмет возможного отставания в росте и развития вторичной недостаточности коры надпочечников.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения препаратом Бетаспан® Депо необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для инъекций, 7 мг/мл. В ампулах стеклянных с кольцом излома (или точкой излома), 1 мл. На ампулах наклеены этикетки самоклеющиеся. 1 или 5 амп. в блистере из пленки полимерной. 1 бл. с ампулами в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ (BILOVIL® FORTE)

Гинкго двулопастного листьев экстракт 113

*KRKA, d.d., Novo mesto
(Словения)*

СОСТАВ

*Капсулы 1 капс.
активное вещество:
гинкго двулопастного
листьев экстракт сухой* 80 мг
вспомогательные вещества: дек-
строза жидкая (декстроза, олиго-
и полисахариды) — 4 мг; лактозы
моногидрат — 132 мг; крахмал ку-
курузный — 60 мг; тальк — 16 мг;
кремния диоксид коллоидный —
4 мг; магния стеарат — 4 мг
твердая желатиновая капсула
(корпус и крышечка): краситель
железа оксид черный (E172) —
0,0329%; краситель железа оксид
красный (E172) — 0,1756%; тита-

на диоксид (E171) — 2,5602%;
краситель азорубин (E122) —
0,0471%; желатин — до 100%

* Гинкго двулопастного листьев
экстракт сухой из Гинкго более ду-
лопастного листьев (*Ginkgo biloba* L.,
семейство гинкговые (*Ginkgoa-
ceae*), *folium*)

Соотношение количества лекар-
ственного растительного сырья к
количеству исходного экстрак-
та — 35–67:1

Экстрагент — ацетон/вода

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Капсулы: твердые желати-
новые, размер №2, корпус и крышечка
розового цвета.

Содержимое капсул — порошок от
светло-коричневого до темно-корич-
невого цвета с частицами более тем-
ного цвета. Допускается наличие ко-
мочков.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** Ангиопротективное, улучша-
ющее микроциркуляцию, улучшающее
мозговое и периферическое кровообра-
щение, антигипоксантиное, антиокси-
дантное, нейрометаболическое.



капс. 80 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Билобил® форте

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® форте растительного происхождения. Повышает устойчивость организма к гипоксии, особенно тканей головного мозга. Тормозит развитие травматического или токсического отека головного мозга, улучшает мозговое и периферическое кровообращение, улучшает реологию крови.

Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую стенку, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Нормализует высвобождение, повторное поглощение и катаболизм нейромедиаторов (норадренин, дофамин, ацетилхолин) и их способность к соединению с рецепторами. Улучшает обмен веществ в органах и тканях, способствует накоплению в клетках макроэргов, повышению утилизации кислорода и глюкозы, нормализации медиаторных процессов в ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Флавоноиды гликозиды всасываются в тонкой кишке. $T_{\max}$ в плазме крови — 2 ч, $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- галактоземия, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Билобил® форте входит лактоза;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Билобил® форте не рекомендуется принимать в период беременности и грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии: по 1 капс. 2–3 раза в день.

Нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно: по 1 капс. 2 раза в день (утром и вечером).

Нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипакузия); старческая дегенерация желтого пятна; диабетическая ретинопатия: по 1 капс. 2 раза в день (утром и вечером). Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Курс лечения не менее 3 мес (особенно для пациентов пожилого возраста). Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от

$\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$, включая отдельные сообщения; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: очень редко — головная боль, головокружение, бессонница.

Аллергические реакции: очень редко — покраснение кожи, припухлость, кожный зуд.

Со стороны системы гемостаза: очень редко — снижение свертываемости крови. Имеются сообщения о возникновении при длительном применении препаратов гинкго билоба кровотечений у пациентов, одновременно принимавших средства, снижающие свертываемость крови.

Со стороны органов чувств: частота неизвестна — нарушение слуха.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений прием препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат не рекомендуется пациентам, постоянно принимающим препараты, снижающие свертываемость крови (например антикоагулянты прямого и непрямого действия, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС). Одновременное применение с этими препаратами может увеличить риск развития кровотечений вследствие удлинения времени свертываемости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® форте не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При развитии реакции повышенной чувствительности применение препарата необходимо прекратить. Перед хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о применении препарата Билобил® форте.

При повторном появлении головокружения и шума в ушах необходимо обратиться к врачу. В случае внезапного ухудшения или потери слуха нужно незамедлительно обратиться к врачу. Пациентам с кровоточивостью (геморрагический диатез) и пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, необходимо проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом Билобил® форте. На фоне применения препаратов Гинкго двулопастного, у пациентов, страдающих эпилепсией, возможно появление эпилептических приступов.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Билобил® форте содержит краситель азорубин (Е122), который может вызвать развитие аллергических реакций и бронхоспазма.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 80 мг. В блистере (контурная ячейковая упаковка) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги, 10 капс. 2 или 6 бл. в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

**Вилдаглиптин +
Метформин*
(Vildagliptin +
Metformin*)**

 **Синонимы**

Галвус Мет: табл. п.п.о.

(Novartis Pharma) 98

Вилдаглиптин* (Vildagliptin*)

Синонимы

Галвус: табл. (Novartis

Pharma) 89

ВИТАКСОН® (VITAXON)

**Пиридоксин + Тиамин +
Цианокобаламин + [Лидо-
каин]*** 272

ПАО «Фармак» (Украина)



р-р для в/м введ.
100 мг + 100 мг + 1 мг + 20 мг,
амп. (с кольц./точк. надлома)
2 мл, бл. 5, пач. картон. 1, 2

Витаксон®

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 1 амп.

активные вещества:

тиамина гидрохлорид в пересчете на 100% безводное вещество 100 мг

пиридоксина гидрохлорид в пересчете на 100% сухое вещество 100 мг

цианокобаламин в пересчете на 100% сухое вещество 1 мг

лидокаина гидрохлорид в пересчете на 100% сухое вещество 20 мг

вспомогательные вещества: бензиловый спирт — 40 мг; натрия полифосфат — 20 мг; калия гексацианоферрат III — 0,2 мг; 0,1М раствор натрия гидроксида — до pH 4,4–4,8; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная жидкость красного цвета, со специфическим запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витамина В₁, восполняющее дефицит витамина В₆, восполняющее дефицит витамина В₁₂, местноанестезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат содержит витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом со стороны периферической нервной системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов. Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакциях декарбоксилирования.

Пиридоксин является кофактором трансаминаз, а также кофактором в некоторых других реакциях метаболизма аминокислот.

Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп.

Лидокаин — местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфльтрационную, проводниковую.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/м введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы 50 мг) и неравномерно распределяется в организме при содержании его в лейкоцитах — 15%, эритроцитах — 75% и в плазме — 10%. Тиамин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер и обнаруживается в грудном молоке. Тиамин выводится с мочой в

α -фазе — через 0,15 ч, в β -фазе — через 1 ч и в терминальной фазе — в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пираммин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин запасается в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде тиаминпирофосфата — 80%, тиаминтрифосфата — 10% и остальное количество — в виде тиаминмонофосфата.

После в/м введения пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, после фосфорилирования CH_2OH -группы в 5-м положении образует метаболитически активный пиридоксальфосфат. Около 80% витамина связывается с белками плазмы. Пиридоксин распределяется во всем организме, и проникает через плаценту и обнаруживается в грудном молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксинаевой кислоты, которая экскретируется с мочой, максимум через 2–5 ч после абсорбции. В организме человека содержится 40–150 мг витамина B_6 и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%. После парентерального введения цианокобаламин образует комплексы с транспортным белком транскобаламином, которые быстро абсорбируются печенью, костным мозгом и другими органами. Цианокобаламин экскретируется в желчь и принимает участие в кишечно-печеночной циркуляции. Проникает через плаценту.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии следующих заболеваний:

- нейропатическая боль, вызванная полинейропатией (в т.ч. диабетическая и алкогольная);
- невриты и невралгии: невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия, болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (дорсал-

гия, люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата;
- тяжелые нарушения проведения по проводящей системе сердца, острая декомпенсированная сердечная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания (в суточной дозе до 25 мг витамин B_6 не несет угрозу безопасности во время беременности и период грудного вскармливания; препарат содержит 100 мг витамина B_6 , поэтому его не следует применять в эти периоды);
- детский возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Рекомендуемое суточное потребление витамина B_1 во время беременности и в период грудного вскармливания составляет 1,4–1,6 мг, витамина B_6 — 2,4–2,6 мг. Превышение этих доз во время беременности допускается лишь при подтвержденном дефиците витаминов B_1 и B_6 , поскольку безопасность применения доз, превышающих рекомендуемую суточную потребность, не подтверждена. Применение при беременности противопоказано. Витамины B_1 и B_6 проникают в грудное молоко. Высокие дозы витамина B_6 ингибируют образование молока. Применение в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/м, глубоко в мышцу.

В целях быстрого достижения высоких плазменных концентраций при тяжелых и острых болевых состояниях в течение первых дней вводят по 2 мл/сут. По мере стихания болевого состояния и в более легких случаях вводят по 2 мл 2–3 раза в неделю. В интервалах между введениями препарат принимают

внутрь. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение. Рекомендуется как можно раньше перейти на прием внутрь.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Применяются следующие понятия и частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Сообщалось об отдельных случаях развития повышенного потоотделения, тахикардии, акне, кожных реакций, включая зуд и крапивницу.

В отдельных случаях могут развиваться реакции гиперчувствительности (такие как сыпь, одышка, анафилактический шок, ангионевротический отек).

При быстром введении (например вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиваться системные реакции, включающие спутанность сознания, рвоту, брадикардию, аритмию, головокружение и судороги.

В редких случаях ввиду наличия бензилового спирта могут развиваться реакции гиперчувствительности.

Частота неизвестна — жжение в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В присутствии сульфитсодержащих растворов тиамин подвергается полной деградации. В присутствии продуктов деградации витамина В₁ другие витамины могут подвергаться инактивации. Терапевтические дозы витамина В₆ могут снижать действие леводопы. Возможно взаимодействие с изониазидом, пеницилламином и циклоспорином.

Если одновременно с парентеральным введением лидокаина применяются эпинефрин или норэпинефрин, возможно усиление нежелательных реакций со стороны сердца. Возможно

взаимодействие с сульфонидами. При передозировке местными анестетиками применение эпинефрина или норэпинефрина не допускается.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке следует обратиться за медицинской помощью. Лечение симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует вводить исключительно в/м и не допускать попадания в сосудистое русло. При непреднамеренном в/в введении необходимо осуществлять медицинское наблюдение (например в стационарных условиях), в зависимости от тяжести возникших симптомов.

При применении препарата более 6 мес возможно развитие нейропатии. В одной ампуле (2 мл) препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Особые меры предосторожности не требуются.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутримышечного введения. В ампулах стеклянных коричневого цвета с кольцом излома или точкой излома, 2 мл, 5 ампл. в блистере из пленки полимерной. 1 или 2 блистера с ампулами в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГАЛВУС (GALVUS®)

Вилдаглиптин*..... 87
Novartis Pharma AG (Швейцария)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:
вилдаглиптин 50 мг
вспомогательные вещества:
МКЦ — 95,68 мг; лактоза безводная — 47,82 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 4 мг; магния стеарат — 2,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: от белого до



светло-желтого цвета, круглые, гладкие, со скошенными краями, на одной стороне маркировка «NVR», на другой — «FB».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Вилдаглиптин — представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 (>90%) вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина.

При применении вилдаглиптина в дозе 50–100 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 отме-

чается улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения; так у лиц, не страдающих СД (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови), вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.

Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона во время еды в свою очередь вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением уровней ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как в прандиальный период, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови. Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечается снижение концентрации липидов в плазме крови, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции β -клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение уровня ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобный эффект не наблюдается.

При применении вилдаглиптина у 5795 пациентов с СД типа 2 в течение от 12 до 52 нед в качестве монотерапии или в комбинации с метформинном, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или инсулином отмечается достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве на-

чальной терапии пациентов с СД типа 2 в течение 24 нед отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} и массы тела в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес у пациентов с СД типа 2 с нарушением функции почек средней клубочковой фильтрации — СКФ ≥ 30 , но < 50 мл/мин/1,73 м² или тяжелой (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) степени отмечалось клинически значимое снижение HbA_{1c} по сравнению с группой, получающей плацебо.

В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки совместно/без метформина в комбинации с инсулином (средняя доза 41 ЕД/сут) у пациентов с СД типа 2 отмечено снижение показателя HbA_{1c} в конечной точке (–0,77%), при исходном показателе в среднем 8,8%. При этом различие с плацебо (–0,72%) было статистически достоверным. Частота гипогликемии в группе, получавшей исследуемый препарат, была сравнима с частотой гипогликемии в группе применения плацебо.

В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки одновременно с метформином (≥ 1500 мг/сут) в комбинации с глимеиридом (≥ 4 мг/сут) у пациентов с СД типа 2 показатель HbA_{1c} статистически значимо снизился на 0,76% (исходный показатель в среднем 8,8%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция.* Вилдаглиптин быстро абсорбируется при приеме внутрь с абсолютной биодоступностью 85%. В терапевтическом диапазоне доз увеличение C_{max} вилдаглиптина в плазме и AUC практически прямо пропорционально повышению дозы препарата.

После приема внутрь натощак T_{max} вилдаглиптина в плазме крови состав-

ляет 1 ч 45 мин. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции препарата снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение T_{max} до 2 ч 30 мин. Однако прием пищи не оказывает влияние на степень абсорбции и AUC.

Распределение. Связывание вилдаглиптина с белками плазмы низкое (9,3%). Препарат распределяется эквивалентно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, V_{ss} после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм. Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме у человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит — LAY151 (57% дозы) — фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4% дозы препарата подвергается амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов CYP450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Выведение. После приема препарата внутрь около 85% дозы выводится почками и 15% — через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы. Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияние на фармакокинетику вилдаглиптина.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (6–10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается

снижение биодоступности вилдаглиптина на 20 и 8% соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (12 баллов по классификации Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Увеличение или уменьшение максимальной биодоступности вилдаглиптина, не превышающее 30%, не является клинически значимым. Корреляция между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлена.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению со здоровыми добровольцами в 1,4; 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6; 3,2; и 7,3 раза, а метаболита BQS867 — в 1,4; 2,7; и 7,3 раза у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией ХПН указывают на то, что показатели данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией ХПН увеличивалась в 2–3 раза по сравнению с пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени. При применении препарата у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (через 4 ч после однократного приема составляет 3% при длительности процедуры более 3–4 ч).

Пациенты ≥ 65 лет. Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение $C_{\max}$ на 18%) у пациентов старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Пациенты ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2:

- в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями;
- в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин и метформин, на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса IV по клас-

сификации *НУНА* ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов.

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

С осторожностью: тяжелые нарушения функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АЛТ или АСТ >2,5 раза выше ВГН — 2,5×ВГН); терминальная стадия хронической почечной недостаточности у пациентов на гемодиализе (поскольку опыт применения ограничен); хроническая сердечная недостаточность III класса по функциональной классификации *НУНА* (поскольку данные о применении ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В экспериментальных исследованиях при применении в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенное действие на плод. Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности.

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин с грудным молоком у человека, препарат Галвус не следует применять в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально, в зависимости от эффективности и переносимости.

Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином (в комбинации с метформином или без

него) — 50 или 100 мг 1 раз в сутки. У пациентов с более тяжелым течением СД типа 2, получающих лечение инсулином, препарат Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Рекомендованная доза препарата Галвус в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин + производные сульфонилмочевины + метформин) составляет 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует принимать 1 раз утром, дозу 100 мг/сут следует делить на 2 приема по 50 мг утром и вечером. В случае пропуска приема, следующую дозу препарата следует принять как можно раньше, при этом не следует превышать суточную дозу. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза препарата Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут.

При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов — метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионона или инсулина.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени или почек.

У пациентов с нарушением функции почек и печени легкой степени тяжести не требуется коррекция режима дозирования препарата. У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе) препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Пациенты ≥65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата Галвус.

Применение у пациентов ≤ 18 лет. Поскольку опыта применения препарата Галвус у детей и подростков младше 18 лет нет, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении препарата Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляция между частотой нежелательных явлений (НЯ) и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продолжительностью применения или режимом дозирования не выявлена.

Частота развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом Галвус составляла $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ (грация редко) и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто ангионевротический отек отмечался при применении препарата в комбинации с ингибиторами АПФ. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом Галвус редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота увеличения активности печеночных ферментов (АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$) составляла 0,2 или 0,3% соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Увеличение активности печеночных ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось

холестазом или желтухой.

Для оценки частоты встречаемости НЯ использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Применение препарата Галвус в качестве монотерапии

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций (0,2 или 0,1% соответственно) была не выше таковой в группе плацебо (0,6%) или препарата сравнения (0,5%).

На фоне монотерапии препаратом Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,5% (2 пациента из 409) или 0,3% (4 из 1082), что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0,2%). При применении препарата Галвус в виде монотерапии не отмечалось увеличение массы тела пациентов.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — запор.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — периферические отеки.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Применение препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,4% (в груп-

пах вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки) + метформин и плацебо + метформин случаи отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечались).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 0,9 и 0,5% случаев соответственно (в группе плацебо + метформин — 0,4%). В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развитие гипогликемии тяжелой степени. Комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин не влияла на массу тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили какие-либо дополнительные отклонения профиля безопасности или непредвиденные риски при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с производными сульфонилмочевины

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с глимепиридом частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,6% (по сравнению с 0% в группе глимепирид + плацебо).

Частота развития гипогликемии у больных, получавших препарат Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки вместе с глимепиридом, составила 1,2% (по сравнению с 0,6% в группе плацебо + глимепирид). В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развитие гипогликемии тяжелой степени.

При применении препарата Галвус в рекомендованной дозе (50 мг 1 раз в сутки) в комбинации с глимепиридом не отмечалось увеличение массы тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — астения.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с производными тиазолидиндиона

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с пиоглитазоном частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,7% (в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки) + пиоглитазон и плацебо + пиоглитазон случаи отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечались).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с пиоглитазоном в дозе 45 мг не отмечалось развитие гипогликемии; в группе вилдаглиптин (в дозе 50 мг 2 раза в сутки) + пиоглитазон (в дозе 45 мг) отмечалось развитие гипогликемии в 0,6% случаев, а у пациентов, получавших плацебо + пиоглитазон в дозе 45 мг, — в 1,9% случаев. В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развитие гипогликемии тяжелой степени. Среднее увеличение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов, получавших препарат Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном, составляло +0,1 или +1,3 кг соответственно. При добавлении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки к пиоглитазону в дозе 45 мг/сут частота развития периферического отека составляла 8,2 и 7% соответственно (по сравнению с 2,5% на фоне монотерапии пиоглитазоном). Однако при назначении начальной комбинированной терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут развитие периферического отека наблюдалось у 3,5 или 6,1% больных соответственно (по сравнению с 9,3% на фоне монотерапии пиоглитазоном в дозе 30 мг/сут).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — увеличение массы тела. *При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином*

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) частота отмены терапии вследствие развития побочных эффектов была равна 0,3% в группе терапии вилдаглиптином, в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) не отмечалось увеличение риска развития гипогликемии по сравнению с комбинацией плацебо + инсулин (14% в группе вилдаглиптина и 16,4% в группе плацебо). У 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо развилась гипогликемия тяжелой степени.

На момент завершения исследования препарат не оказывал влияние на среднюю массу тела (масса тела увеличена на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо изменения не отмечены).

При применении вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

Со стороны нервной системы: часто — головная боль.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, ГЭРБ; нечасто — диарея, метеоризм.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — гипогликемия.

При применении препарата Галвус в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином

Случаи отмены препарата, связанные с НЯ в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечены не были. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота НЯ составила 0,6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования значимое влияние на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

При применении вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, тремор.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — утомляемость.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гиперидроз.

Постмаркетинговые исследования

Во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НЯ не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна): гепатит (обратим при прекращении терапии), крапивница, панкреатит, локальное шелушение кожи или образование пузырей.

Если любые из указанных в описании побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку препарат не является субстратом ферментов цитохрома P450, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие препарата Галвус с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами цитохрома P450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптина также не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимое взаимодействие препарата Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении СД типа 2 (глибенкламид, пиоглитазон, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симvastатин, валсартан, варфарин) не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Препарат Галвус хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут.

Симптомы: при применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко — легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы препарата Галвус до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей с парестезиями и повышением концентрации КФК, АЛТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение: выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Сердечная недостаточность

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с ХСН функ-

ционального класса III по классификации NYHA (см. таблицу 1) ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Галвус у данной категории пациентов.

Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с ХСН функционального класса IV по классификации NYHA ввиду отсутствия данных клинических исследований о его применении у этой группы пациентов.

Таблица 1

**Классификация NYHA
функционального состояния
пациентов с ХСН
(в модификации), 1964**

Функциональный класс	Ограничение физической активности и клинические проявления
I	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженное утомление, слабость, одышку или сердцебиение
II	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и другие симптомы
III	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и других симптомов
IV	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Нарушение функции печени

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед назначением препарата Галвус, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 мес) рекомендуется определять биохимические показатели функ-

ции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность аминотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если превышение активности АСТ или АЛТ до $3 \times \text{ВГН}$ подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Галвус терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. При необходимости инсулинотерапии препарат Галвус применяют только в комбинации с инсулином.

Препарат не следует применять у пациентов с СД типа 1 или для лечения диабетического кетоацидоза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами. Влияние препарата Галвус на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не установлено. При развитии головокружения на фоне лечения препаратом пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 50 мг. В блистере, 7 или 14 шт. 2, 4, 8, 12 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГАЛВУС МЕТ (GALVUS MET)

Вилдаглиптин + Метформин* 86

Novartis Pharma AG (Швейцария)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активные вещества:
вилдаглиптин 50 мг

метформина гидрохлорид . . 500 мг
850 мг
1000 мг

вспомогательные вещества: гипролоза — 49,5/84,15/99 мг; магния стеарат — 6,5/9,85/11 мг; гипромеллоза — 12,858/18,58/20 мг; титана диоксид (Е171) — 2,36/2,9/2,2 мг; макрогол 4000 — 1,283/1,86/2 мг; тальк — 1,283/1,86/2 мг; железа оксид желтый (Е172) — 0,21/0,82/1,8 мг; железа оксид красный (Е172) — 0,006 мг/-/-

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки, 50 мг + 500 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого со слабым розоватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой — «LLO».

Таблетки, 50 мг + 850 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой желтого со слабым сероватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой — «SEN».

Таблетки, 50 мг + 1000 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые



табл. п.п.о. 50 мг + 1000 мг,
бл. 10, пач. картон. 1
Галвус Мет

пленочной оболочкой темно-желтого с сероватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой — «FLO».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. В состав препарата Галвус Мет входят 2 гипогликемических средства с разными механизмами действия: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформин (в форме гидрохлорида), представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в течение 24 ч.

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, разрушающий глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинтропный полипептид (ГИП).

Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями.

Метформин индуцирует внутриклеточный синтез гликогена, действуя на гликогенсинтетазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Вилдаглиптин

Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 после приема вилдаглиптина вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции ГПП-1 и ГИП из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β -клеток под-

желудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у лиц без сахарного диабета (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы.

Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона после еды, в свою очередь, вызывает снижение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение концентрации ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобный эффект не наблюдается.

При применении вилдаглиптина у 5759 пациентов с сахарным диабетом типа 2 в течение 52 нед в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечалось достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

Метформин

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом типа 2, снижая концентрацию глюкозы в плазме как до, так и после еды.

В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемию ни у пациентов с сахарным диабетом типа 2, ни у здоровых лиц (за исключением особых случаев). Терапия препаратом не приводит к развитию гиперинсулинемии. При применении метформина секреция инсулина не меняется, в то время как концентрации инсулина в плазме крови натошак и в течение дня могут снижаться.

При применении метформина отмечается благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов: снижение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов, не связанное с влиянием препарата на концентрацию глюкозы в плазме крови.

Вилдаглиптин + Метформин

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в суточных дозах 1500–3000 мг метформина и 50 мг вилдаглиптина 2 раза в сутки в течение 1 года наблюдалось статистически значимое стойкое снижение концентрации глюкозы крови (определяемое по уменьшению показателя HbA_{1c}) и увеличение доли пациентов, у которых снижение концентрации HbA_{1c} составило не менее 0,6–0,7% (по сравнению с группой пациентов, продолжавших получать только метформин).

У пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина, статистически значимое изменение массы тела по сравнению с исходным состоянием не отмечалось. Через 24 нед после начала лечения в группах пациентов, получавших вилдаглиптин в комбинации с метформином, отмечалось снижение сАД и дАД у пациентов с артериальной гипертензией.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2 в течение 24 нед отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии. При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза в сутки) совместно/без метформина в комбинации с инсулином (средняя доза — 41 ЕД) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снижался — на 0,72% (начальный показатель — в среднем 8,8%). Частота гипогликемии в группе, получавшей лечение, была сравнима с частотой гипогликемии в группе плацебо.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза в сутки) совместно с метформином (≥ 1500 мг) в комбинации с глимепиридом (≥ 4 мг/сут) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снизился — на 0,76% (со среднего уровня — 8,8%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Вилдаглиптин

Всасывание. При приеме внутрь натошак вилдаглиптин быстро всасывается, T_{max} — 1,75 ч после приема. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение T_{max} до 2,5 ч. Однако прием пищи не оказывает влияние на степень абсорбции и AUC.

Вилдаглиптин быстро всасывается, а его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%. C_{max} и AUC в терапевтическом диапазоне доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение. Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы крови низкая (9,3%). Препарат распределяется равномерно между плаз-

мой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит преимущественно экстраваскулярно, V_{ss} после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм. Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит — LAY151 (57% дозы) — фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. По данным исследований *in vitro*, вилдаглиптин не является субстратом изоферментов P450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Выведение. После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится почками и 15% — через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При в/в введении средний $T_{1/2}$ достигает 2 ч, общий плазматический клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 и 13 л/ч соответственно. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы.

Особые группы пациентов

Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияние на фармакокинетику вилдаглиптина.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (6–10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8 и 20% соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (12 баллов по классификации Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повыша-

ется на 22%. Максимальное изменение биодоступности вилдаглиптина, увеличение или уменьшение в среднем до 30% не является клинически значимым. Корреляция между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлена.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев в 1,4; 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6; 3,2 и 7,3 раза, а метаболита BQS867 — в 1,4; 2,7 и 7,3 раза у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) указывают на то, что показатели данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией ХБП увеличивалась в 2–3 раза по сравнению с концентрацией у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (3% при проведении процедуры длительностью более чем 3–4 ч через 4 ч после однократного приема препарата).

Пациенты ≥ 65 лет. Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у пациентов старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Пациенты ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Метформин

Всасывание. Абсолютная биодоступность метформина при приеме

внутри в дозе 500 мг натошак составляла 50–60%. $T_{\max}$ в плазме — 1,81–2,69 ч после приема. При увеличении дозы препарата от 500 до 1500 мг либо в дозах от 850 до 2250 мг внутри отмечалось более медленное увеличение фармакокинетических параметров (чем следовало бы ожидать для линейной зависимости). Этот эффект обусловлен не столько изменением выведения препарата, сколько замедлением его всасывания. На фоне приема пищи степень и скорость всасывания метформина также несколько снижались. Так, при однократном приеме препарата в дозе 850 мг вместе с пищей отмечалось снижение $C_{\max}$ и AUC примерно на 40 и 25% и увеличение $T_{\max}$ на 35 мин. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение. При однократном приеме внутри в дозе 850 мг кажущийся V_d метформина составляет (654 ± 358) л. Препарат практически не связывается с белками плазмы, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90%. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) C_{ss} препарата в плазме крови достигается в течение 24–48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований $C_{\max}$ метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме в высоких дозах).

Метаболизм. При однократном в/в введении метформина здоровым добровольцам он выводится почками в неизменном виде. При этом препарат не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью.

Выведение. Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина,

основным путем элиминации препарата является канальцевая секреция. При приеме внутри примерно 90% всосавшейся дозы выводится почками в течение первых 24 ч, при этом $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 6,2 ч. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 ч, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Особые группы пациентов

Пол. Не оказывает влияние на фармакокинетику метформина.

Нарушение функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек (оцениваемая по клиренсу креатинина) $T_{1/2}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.

Пациенты ≥ 65 лет. По ограниченным данным фармакокинетических исследований, у здоровых людей ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и $C_{\max}$ по сравнению с данными показателями у молодых лиц. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет, вероятно, прежде всего связаны с изменениями функции почек, в связи с чем у пациентов старше 80 лет назначение препарата Галвус Мет возможно только при нормальном клиренсе креатинина.

Пациенты ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности метформина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Пациенты различной этнической принадлежности. Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина. В

контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 различной этнической принадлежности гипогликемическое действие препарата проявлялось в одинаковой степени.

Вилдаглиптин + Метформин

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям AUC и $C_{\max}$ препарата Галвус Мет в 3 разных дозировках (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг) и вилдаглиптина, и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата Галвус Мет. Значения $C_{\max}$ и AUC метформина в составе препарата Галвус Мет при одновременном приеме с пищей снижались на 26 и 7% соответственно. Кроме того, на фоне приема пищи замедлялось всасывание метформина, что приводило к увеличению $T_{\max}$ (от 2 до 4 ч). Подобное изменение $C_{\max}$ и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае применения метформина в отдельности, однако в последнем случае изменения были менее значительными. Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе препарата Галвус Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у пациентов, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;
- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевин

ны и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;

- в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;
- в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (>135 мкмоль/л) — для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (>110 мкмоль/л) — для женщин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность;
- нарушения функции печени;
- острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой), диабетический кетоацидоз (должен корректироваться инсулинотерапией), лактат-ацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств — препа

рат не назначается за 48 ч и в течение 48 ч после их проведения;

- сахарный диабет типа 1;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- беременность;
- период лактации;
- дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактат-ацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

С осторожностью: пациенты старше 60 лет при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенным риском развития лактат-ацидоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В экспериментальных исследованиях у животных при применении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушение раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенное действие. При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенное действие.

Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано.

Метформин проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин с грудным молоком. Применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индиви-

дуально, в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу препарата Галвус Мет следует подбирать, учитывая длительность течения диабета и уровень гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны органов ЖКТ, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Лечение можно начать с 1 табл. (50 мг + 500 мг) 2 раза в сутки; после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличить.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начать с 1 табл. (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг) 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг), и корректировать дозу в зависимости от эффективности.

Начальная доза препарата Галвус Мет в качестве стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно увеличивать дозу до 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет и производными сульфонилмочевины или инсулином

Доза препарата Галвус Мет рассчитывается, исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг × 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы препарата при С1 креатинина (рассчитанном по формуле Кокрофта-Голта) в диапазоне от 60 до 90 мл/мин. Применение препарата Галвус Мет у пациентов с С1 креатинина <60 мл/мин противопоказано.

Пациенты ≥65 лет. Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается нарушение функции почек, дозу препарата Галвус Мет у данных пациентов следует корректировать, основываясь на показателях функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Пациенты ≤18 лет. Поскольку безопасность и эффективность препарата Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, применение препарата противопоказано у данной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Представленные ниже данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в монотерапии и в комбинации.

На фоне терапии вилдаглиптином редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклоне-

ния показателей функции печени от нормы разрешались самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности печеночных ферментов (АЛТ или АСТ в 3 раза выше ВГН) составляла 0,2 или 0,3% соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Повышение активности печеночных ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Для оценки частоты развития нежелательных явлений (НЯ) использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные случаи.

Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптина и метформина отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%), представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, тремор.

При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в различных дозах гипогликемия отмечалась в 0,9% случаев (для сравнения в группе плацебо в комбинации с метформином — в 0,4%).

Со стороны ЖКТ частота НЯ на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином составляла 12,9%. При применении метформина подобные НЯ отмечались у 18,1% пациентов.

В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаглиптином, нарушения со стороны ЖКТ отмечались с частотой 10–15%, а в группе пациентов, получавших

метформин в комбинации с плацебо, — с частотой 18%.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили какие-либо дополнительные отклонения профиля безопасности или непредвиденные риски при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете типа 2 не выявило риски и дополнительные данные по безопасности применения.

Применение вилдаглиптина одновременно с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него частота отмены терапии в связи с развитием побочных реакций составила 0,3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14% в группе вилдаглиптина и 16,4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи гипогликемии тяжелой степени у 2 пациентов, в группе плацебо — у 6.

На момент завершения исследования препарат не оказывал влияние на среднюю массу тела (масса тела увеличена на 0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо изменения не отмечены).

НЯ у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто — диарея, метеоризм.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — озноб.

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины

Случаи отмены препарата, связанные с развитием НЯ в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечены не были. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота НЯ составила 0,6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени. На момент завершения исследования значимое влияние на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

НЯ у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, тремор.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — утомляемость.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гипергидроз.

При применении вилдаглиптина в качестве монотерапии

Со стороны нервной системы: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны ЖКТ: нечасто — запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимое повышение частоты вышеуказанных НЯ, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0,4% (нечасто).

Монотерапия вилдаглиптином и комбинированное лечение вилдаглиптин + метформин не оказывали влияние на массу тела пациентов.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили какие-либо дополнительные отклонения профиля безопасности или непредвиденные риски при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Постмаркетинговые исследования

В постмаркетинговый период выявлены следующие побочные реакции (поскольку данные сообщаются в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НЯ не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна): гепатит (обратим при прекращении терапии), крапивница, панкреатит, буллезное и эксфолиативное поражения кожи.

При применении метформина в монотерапии

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — снижение аппетита; очень редко — лактат-ацидоз.

Со стороны ЖКТ: очень часто — метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто — дисгевзия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница).

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко — уменьшение всасывания витамина В₁₂, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина В₁₂ и снижение его концентрации в сыворотке крови на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, и, как правило, не представляло клинического значения. Следует учитывать возможность уменьшения всасывания витамина В₁₂ у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельные случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Вилдаглиптин + Метформин*

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимые ФКВ между ними отмечены не были. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препарата Галвус Мет у пациентов, одновременно получавших другие препараты и вещества, непредвиденные взаимодействия выявлены не были.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов цитохрома Р450, а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами Р450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимое взаимодействие вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении сахарного диабета типа 2 (глибенкламид, пиоглитазон, метформин) или обладающими узким тера-

пептическим диапазоном (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симвастатин, валсартан, варфарин), не установлено. *Метформин*

Фуросемид увеличивает $C_{\max}$ и AUC метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает $C_{\max}$ и AUC фуросемида и также не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипин увеличивает всасывание, $C_{\max}$ и AUC метформина, кроме того, он увеличивает выведение его почками. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

Глибенкламид не влияет на фармакокинетические/фармакодинамические параметры метформина. Метформин в целом снижает $C_{\max}$ и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Органические катионы, например амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин и другие, выводящиеся почками путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином за счет конкуренции за общие системы транспорта почечных канальцев. Так, циметидин увеличивает как концентрацию метформина в плазме крови, так и его AUC — на 60 и 40% соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетические параметры циметидина. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Галвус Мет вместе с препаратами, влияющими на функцию почек или распределение метформина в организме.

Другие препараты. Некоторые препараты могут вызвать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, препараты гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая

кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При одновременном применении подобных препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно контролировать эффективность метформина (его гипогликемическое действие) и в случае необходимости корректировать дозу препарата. Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

Хлорпромазин при применении в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Галвус Мет под контролем концентрации глюкозы крови.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызвать развитие лактат-ацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности.

Инъекционные β_2 -симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактат-ацидоза (в особенности при голодании, истощении или печеночной недостаточности), при лечении препаратом Галвус Мет сле-

дует воздерживаться от употребления алкоголя и ЛС, содержащих этиловый спирт.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Вилдаглиптин

Симптомы: хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут. При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко — легкие транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями и повышением концентрации КФК, С-реактивного белка и миоглобина, активности АСТ. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение: выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин

Симптомы: отмечено несколько случаев передозировки метформина, в т.ч. в результате приема внутрь препарата в количестве более 50 г. При передозировке метформина примерно в 10% случаев наблюдалась гипогликемия (однако ее связь с приемом препарата не установлена). В 32% случаев отмечался лактат-ацидоз. Ранними симптомами лактат-ацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боль в животе, боль в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: симптоматическое, основываясь на состоянии пациента и клинических проявлениях. Выводится из крови с помощью гемодиализа (с клиренсом до 170 мл/мин) без развития гемодинамических нарушений. Таким

образом, гемодиализ может применяться для выведения метформина из крови при передозировке препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов, получающих инсулин, препарат Галвус Мет не может заменить инсулинотерапию.

Вилдаглиптин

Нарушения функции печени. Поскольку при применении вилдаглиптина повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений) отмечалось несколько чаще, чем в контрольной группе, перед применением препарата Галвус Мет, а также регулярно в ходе лечения препаратом рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При выявлении повышения активности аминотрансфераз, следует провести повторное исследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

Метформин

Лактат-ацидоз. Лактат-ацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, возникающее при накоплении метформина в организме. Лактат-ацидоз на фоне применения метформина отмечался в основном у пациентов с сахарным диабетом с нарушением функции почек тяжелой степени. Риск развития лактат-ацидоза возрастает у пациентов с сахарным диабетом, плохо поддающимся лечению, при кетоацидозе, длительном голодании, длительном злоупотреблении алкоголем, нарушении функции печени и заболеваниях, вызывающих гипоксию.

При развитии лактат-ацидоза отмечается одышка, боль в животе и гипотермия, с последующей комой. Диагностическую ценность имеют следующие

лабораторные показатели: снижение рН крови, концентрация лактата в сыворотке крови выше 5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват. При подозрении на лактат-ацидоз лекарственный препарат следует отменить, а пациента немедленно госпитализировать.

Контроль функции почек. Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактат-ацидоза возрастает пропорционально степени тяжести нарушения функции почек. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку функции почек, особенно при состояниях, способствующих ее нарушению, таких как начальная фаза лечения гипотензивными препаратами, гипогликемическими средствами или НПВС. Функцию почек следует оценивать перед началом лечения препаратом Галвус Мет, а затем — не менее 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и не менее 2–4 раз в год у пациентов с клиренсом креатинина на уровне нижней границы нормы, а также у пожилых пациентов. У пациентов с высоким риском развития нарушения функции почек контроль следует проводить чаще 2–4 раз в год. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Галвус Мет следует отменить.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для внутрисосудистого введения. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, препарат Галвус Мет следует временно отменить (за 48 ч до, а также в течение 48 ч после проведения исследования), поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может приводить к резкому ухудшению функции почек и увеличивать риск развития лактат-ацидоза. Возобновить прием препарата Галвус Мет

следует только после проведения повторной оценки функции почек.

Гипоксия. При острой сердечно-сосудистой недостаточности (шок), острой сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда и других состояниях, для которых характерна гипоксия, возможно развитие лактат-ацидоза и преренальной острой почечной недостаточности. При возникновении вышеуказанных состояний препарат следует немедленно отменить.

Хирургические вмешательства. На время хирургических вмешательств (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) препарат Галвус Мет следует отменить. Возобновление приема препарата возможно после восстановления перорального приема пищи у пациентов с достоверно исключенным нарушением функции почек.

Употребление алкоголя. Установлено, что алкоголь усиливает влияние метформина на метаболизм лактата. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Галвус Мет.

Содержание витамина B_{12} . Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. У пациентов, получающих препарат Галвус Мет, не реже 1 раза в год следует контролировать показатели общеклинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологию таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например пациенты с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина B_{12} или кальция) существует предрасполо-

женность к снижению концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови. У таких пациентов определение концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови не реже 1 раза в 2–3 года может иметь диагностическую ценность.

Ухудшение состояния пациентов с сахарным диабетом типа 2, ранее отвечавших на терапию. При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или появлении клинических симптомов ухудшения общего состояния (особенно при нечетко выраженной и смазанной симптоматике) у пациентов с предшествующим адекватным ответом на терапию следует незамедлительно провести лабораторную диагностику для выявления кетоацидоза и/или лактат-ацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение препарата и провести необходимые меры коррекции состояния пациента.

Гипогликемия. Обычно у пациентов, получающих только препарат Галвус Мет, гипогликемия не отмечается, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи) либо на фоне употребления алкоголя. Развитие гипогликемии наиболее вероятно у пожилых, ослабленных или истощенных пациентов, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пожилых пациентов и лиц, получающих β-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

Снижение эффективности гипогликемических средств. При стрессе (в т.ч. лихорадка, травма, инфекции, хирургическое вмешательство), развиваемом у пациентов, получающих гипогликемические средства по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временной от-

мены препарата Галвус Мет и терапии инсулином. Возобновление лечения препаратом Галвус Мет возможно после окончания острого периода.

Фертильность. В экспериментальных исследованиях у животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности.

Не было отмечено отрицательное влияние на фертильность у самок и самок при применении метформина в дозах 600 мг/кг/сут, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела). Изучение влияния на фертильность у человека не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Влияние препарата Галвус Мет на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг. В блистере, 6 или 10 шт. 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 б.л. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

**ГИНЕКОХЕЛЬ®
(GYNÄSÖNEEL)**

Biologische Heilmittel Heel GmbH
(Германия)

СОСТАВ

★ Капли для приема

внутри гомеопатические. 100 г
активные вещества:

Apis mellifica (Apis) (апис мелифика) (апис) D4 10 г
Ammonium bromatum (ам-ониум броматум) D4 10 г



капли д/приема внутрь гомеопат.,
фл.-кап. 30 мл, пач. картон. 1

Гинекохель®

<i>Lilium lancifolium</i> (<i>Lilium tigrinum</i>) (ли- лиум ланцифолнум (ли- лиум тигринум) D4.	10 г
<i>Aurum iodatum</i> (<i>Aurum</i> <i>iodatum</i>) (аурум йода- тум (аурум иодатум) D12	10 г
<i>Crabro vespa</i> (<i>Vespa</i> <i>crabro</i>) (крабро веспа (веспа крабро) D4	10 г
<i>Helonias dioica</i> (<i>Chamaelirium luteum</i>) (хелониас диоица (ха- маелириум лутеум) D4	10 г
<i>Palladium metallicum</i> (палладиум металли- кум) D12	10 г
<i>Platinum metallicum</i> (пла- тинум металликум) D12	10 г
<i>Naja Naja</i> (<i>Naja</i> <i>tripudians</i>) (ная ная (ная трипудианс) D12.	10 г
<i>Melilotus officinalis</i> (мели- лотус официналис) D3	5 г
<i>Viburnum opulus</i> (вибур- нум опулюс) D2	5 г
этанол	около 35 об.%

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Прозрачная, от слабо свет-

ло-желтого до светло-желтого цвета
жидкость, с запахом этанола.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** Многокомпонентный гомео-
патический препарат, действие кото-
рого обусловлено компонентами, вхо-
дящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ. Воспалительные за-
болевания женских половых органов,
в т.ч. аднексит, сальпингит, кольпит (в
комплексной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к
компонентам препарата;
- известная повышенная чувстви-
тельность к яду пчел, ос, шершней;
- заболевания щитовидной железы
(необходима предварительна кон-
сультация с врачом);
- возраст до 18 лет (в связи с недоста-
точностью клинических данных).

С осторожностью: заболевания пече-
ни, алкоголизм, черепно-мозговая
травма и заболевания головного моз-
га, в связи с содержанием спирта эти-
лового (этанола).

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕН-
НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-
ДЬЮ.** Применение препарата воз-
можно, если ожидаемая польза для
матери превышает потенциальный
риск для плода и ребенка. Необходи-
ма консультация врача.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** *Внутрь.* По 10 капель, растворив
в 30 мл воды, 3 раза в день. Курс тер-
пии — 2–3 нед, под контролем врача.
При обострениях — по 10 капель каж-
дые 15 мин (в течение 2 ч). При недо-
статочной эффективности препарата
необходимо обратиться к врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возмож-
ны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение
гомеопатических препаратов не иск-
лючает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передо-
зирования до настоящего времени не
были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме гомеопатических ЛС возможно временное обострение имеющихся симптомов (первичное ухудшение), в этом случае следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом. При появлении побочных эффектов следует обратиться к врачу. Максимальная суточная доза препарата (80 капель) содержит около 1,4 г абсолютного этилового спирта (этаноло).

Влияние на способность управлять автомобилем, работать с механизмами. Препарат не оказывает влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстроты реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь гомеопатические. По 30 мл во флаконах темного стекла гидролитического класса III, со встроенной капельницей из ПЭ и навинчивающейся крышечкой с контролем первого вскрытия из полипропилена. Каждый флакон помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Гинкго двулопастного листьев экстракт (*Ginkgo Bilobae foliorum extract*)

Синонимы

Билобил® форте: капс.
(KRKA) 84

Глибенкламид + Метформин* (*Glibenclamide + Metformin**)

Синонимы

Глюкованс®: табл. п.п.о.
(МЕРК СЕРОНО) 113

Гликлазид* (Gliclazide*)

Синонимы

Диабетон® МВ: табл. с модиф. высвоб. (*Les Laboratoires Servier*) 138

ГЛЮКОВАНС® (**GLUCOVANCE®**)

Глибенкламид + Метформин* 113

МЕРК СЕРОНО



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.
активные вещества:

глибенкламид 2,5 мг
метформина гидрохлорид 500 мг

вспомогательные вещества

ядро: кроскармеллоза натрия — 14 мг; повидон К30 — 20 мг; МКЦ — 56,5 мг; магния стеарат — 7 мг

оболочка пленочная: Опадры ОУ-Л-24808 розовый — 12 мг (лактозы моногидрат — 36%; гипромеллоза 15сР — 28%; титана

диоксид — 24,39%; макрогол — 10%; железа оксид желтый — 1,3%; железа оксид красный — 0,3%; железа оксид черный — 0,01%; вода очищенная — q.s.)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

глибенкламид 5 мг

метформина гидрохлорид 500 мг

вспомогательные вещества

ядро: кроскармеллоза натрия — 14 мг; повидон К30 — 20 мг; МКЦ — 54 мг; магния стеарат — 7 мг

оболочка: *Opadry 31F22700* желтый — 12 мг (лактозы моногидрат — 36%; гипромеллоза 15сР — 28%; титана диоксид — 20,42%; макрогол — 10%; краситель хинолин желтый — 3%; железа оксид желтый — 2,5%; железа оксид красный — 0,08%; вода очищенная — q.s.)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Дозировка 2,5 мг +500 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболоч-

кой светло-оранжевого цвета, с гравировкой «2,5» на одной стороне.

Дозировка 5 мг +500 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Глюкованс® представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформина и глибенкламида.

Метформин относится к группе бигуанидов и снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- задерживает всасывание глюкозы в ЖКТ.

Препарат также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Комбинация двух гипогликемических средств имеет синергический эффект в снижении содержания глюкозы.



табл. п.п.о. 5 мг + 500 мг,

бл. 15, пач. картон. 2

Глюкованс®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Глибенкламид. При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Глибенкламид, входящий в состав препарата Глюкованс®, является микронизированным. $C_{\max}$ в плазме достигается примерно за 4 ч, V_d — около 10 л. Связь с белками плазмы составляет 99%. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и с желчью (60%). $T_{1/2}$ — от 4 до 11 ч.

Метформин. После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ достаточно полно, $C_{\max}$ в плазме достигается в течение 2,5 ч. Примерно 20–30% метформина выводится через ЖКТ в неизменном виде. Абсолютная биодоступность составляет от 50 до 60%. Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. $T_{1/2}$ составляет в среднем 6,5 ч. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, так же как и клиренс креатинина, при этом $T_{1/2}$ увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид изолированно. На биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом не влияет прием пищи, так же как и на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 у взрослых:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метфор-

мином и производным сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к вспомогательным веществам;
- сахарный диабет типа I;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (Cl креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств (см. «Особые указания»);
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием миконазола;
- обширные хирургические операции;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 кал/сут).

Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

Глюкованс® содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: лихорадочный синдром, надпочечниковая недостаточность, гипофункция передней доли гипофиза, заболевания щитовидной железы с некомпенсированным нарушением ее функции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата противопоказано в период беременности. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период лечения препаратом Глюкованс® необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема Глюкованса® препарат должен быть отменен и назначено лечение инсулином.

Глюкованс® противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии.

Начальная доза составляет 1 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг или 5+500 мг 1 раз в день. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого ранее принимаемого препарата сульфонилмочевины) или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина в день каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания глюкозы в крови.

Замещение предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом: начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого препарата сульфонил-

мочевины) и метформина, принимаемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от уровня гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 4 табл. препарата Глюкованс® 5+500 мг или 6 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг.

Режим дозирования

Режим дозирования зависит от индивидуального назначения.

Для дозировок 2,5+500 мг и 5+500 мг:

- 1 раз в день, утром во время завтрака, при назначении 1 табл. в день;

- 2 раза в день, утром и вечером, при назначении 2 или 4 табл. в день.

Для дозировки 2,5+500 мг:

- 3 раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3, 5 или 6 табл. в день.

Для дозировки 5+500 мг:

- 3 раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3 табл. в день.

Таблетки следует принимать во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

Пожилые пациенты

Доза препарата подбирается исходя из состояния функций почек. Начальная доза не должна превышать 1 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Дети

Препарат Глюкованс® не рекомендован для применения у детей.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе лечения препаратом Глюкованс® могут наблюдаться следующие побочные эффекты. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень частые — $\geq 1/10$; частые — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечастые — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редкие — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редкие — $< 1/10000$; единичные — не могут оцениваться при имеющихся данных.

Нарушения обмена веществ: гипогликемия (см. «Передозировка», «Особые указания»). Редко — приступы печеночной порфирии и кожной порфирии; очень редко — лактоацидоз (см. «Особые указания»). Снижение всасывания витамина В₁₂, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови при длительном применении метформина. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.

Лабораторные показатели: нечасто — увеличение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови от средней до умеренной степени; очень редко — гипонатриемия.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата. Редко — лейкопения и тромбоцитопения; очень редко — агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны органов зрения: в начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Данные симптомы чаще встречаются в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать препарат в 2 или 3 приема; медленное повышение дозы препарата также улучшает его переносимость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко — кожные реакции, такие как зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь; очень редко — кожный или висцеральный аллергический васкулит, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Иммунологические реакции: очень редко — анафилактический шок. Могут встречаться реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонидам и их производным.

Гепатобилиарные расстройства: очень редко — нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Противоположные комбинации

Связанные с применением глицерола

Миконазол: может провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

Связанные с применением метформина
Йодсодержащие контрастные средства: в зависимости от функции почек прием препарата следует прекратить за 48 ч до или после в/в введения йодсодержащих контрастных средств.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

Алкоголь: очень редко наблюдается антабусная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме алкоголя и глицерола. Прием алкоголя может увеличивать гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих алкоголь.

Фенилбутазон повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные средства, обнаруживающие меньшие взаимодействия, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного конт-

роля уровня гликемии; при необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

Связанные с применением глибенкламида

Бозентан: в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Рекомендуется избегать одновременного приема этих препаратов. Также может снижаться гипогликемический эффект глибенкламида.

Связанные с применением метформина

Алкоголь: риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания или плохого питания, или печеночной недостаточности. В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих алкоголь.

Комбинации, требующие осторожности

Связанные с применением всех гипогликемических средств

Хлорпромазин: в высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня гликемии (снижая выброс инсулина). Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови и, при необходимости, скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения нейролептика и после прекращения его применения.

ГКС и тетракозактид: увеличение в крови содержания глюкозы, иногда сопровождающееся кетозом (ГКС вызывают снижение толерантности к глюкозе). Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови и, при необходимости, скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения ГКС и после прекращения их применения.

Даназол: оказывает гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и при прекращении приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкованс® под контролем уровня гликемии.

β₂-адреномиметики: за счет стимуляции β₂-адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента и установить контроль содержания глюкозы в крови, возможен перевод на инсулинотерапию.

Диуретики: увеличение содержания глюкозы в крови. Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы гипогликемического средства в ходе одновременного применения с диуретиками и после прекращения их применения.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл): применение ингибиторов АПФ способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Глюкованс® в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

Связанные с применением метформина

Диуретики: лактоацидоз, возникающий при приеме метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, вызванной приемом диуретиков, в особенности петлевых.

Связанные с применением глибенкламида

β-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики маскируют некоторые симптомы гипогликемии: сердцебиение и тахикардию; большинство неселективных β-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного

контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

Флуконазол: увеличение $T_{1/2}$ глибенкламида с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться корректировка дозы гипогликемических препаратов в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

Другие взаимодействия: комбинации, которые следует принять во внимание

Связанные с применением глибенкламида

Десмопрессин: Глюкованс® может снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

Антибактериальные ЛС из группы сульфаниламидов, фторхинолоны, антикоагулянты (производные кумарина), ингибиторы МАО, хлорамфеникол, пентоксифиллин, гиполитидемические ЛС из группы фибратов, дизотириамид: риск развития гипогликемии на фоне применения глибенкламида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата (см. «Особые указания»).

Легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным потреблением сахара. Необходимо выполнить корректировку дозы и/или изменить режим питания.

Возникновение тяжелых гипогликемических реакций, сопровождающихся комой, пароксизмом или другими неврологическими расстройствами, у больных сахарным диабетом требует оказания неотложной медицинской помощи.

Необходимо в/в введение раствора декстрозы сразу после установления

диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию до госпитализации пациента. После восстановления сознания необходимо дать больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза, т.к. в состав препарата входит метформин (см. «Особые указания»). Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим вывести лактат и метформин, является гемодиализ.

Клиренс глибенкламида в плазме крови может увеличиваться у пациентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками крови, то препарат не элиминируется при диализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На фоне лечения препаратом Глюкованс® необходимо регулярно контролировать уровень гликемии натощак и после еды.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как

мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и сильным недомоганием. В тяжелых случаях может отмечаться ацидотическая одышка, гипоксия, гипотермия и кома.

Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель pH крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

Гипогликемия

Так как Глюкованс® содержит глибенкламид, то прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено только пациенту, придерживающемуся режима регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном потреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или приеме комбинации гипогликемических средств. Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать потливость, страх, тахикардия, гипертензия, сердцебиение, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной нейропатии или при одновременном приеме β-адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков. Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройство сна, возбужденное со-

стояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич и парестезия, головокружение, делирий, судороги, сомноленция, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия.

Осторожное назначение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются приступы гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

- одновременное употребление алкоголя, особенно при голодании;
- отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению;
- плохое питание, нерегулярный прием пищи, голодание или изменения в диете;
- дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата Глюкованс®;
- отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников;
- одновременный прием отдельных лекарственных препаратов.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетика и/или фармакодинамика может меняться у пациентов с печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью.

Возникающая у таких пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае должно быть начато соответствующее лечение.

Нестабильность содержания глюкозы в крови

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации диабета рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

За 48 ч до планового хирургического вмешательства или в/в введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием препарата Глюкованс® следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48 ч и только после того как функция почек была оценена и признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять С1 креатинина и/или содержание креатинина в сыворотке крови: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с С1 креатинина на ВГН.

Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например у пожилых пациентов или в случае начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и соблюдать меры предосторожности при управлении автомобилем и работе с механизмами, требующей повышенной концентра-

ции внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+500 мг и 5 мг+500 мг. По 15 табл. в ПВХ/Ал блистере. По 2 блистера помещают в картонную пачку. На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ГЛЮКОФАЖ® (GLUCOPHAGE®)

Метформин* 213

МЕРК СЕРОНО



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

метформина гидрохлорид. . 500 мг
850 мг
1000 мг

вспомогательные вещества: повидон — 20/34/40 мг; магния стеарат — 5/8,5/10 мг

оболочка пленочная: таблетки 500 и 850 мг — гипромеллоза — 4/6,8



табл. п.п.о. 500 мг, бл. 20,
пач. картон. 3
Глюкофаж®

мг; таблетки 1000 мг — *Opadry* чистый (гипромеллоза — 90,9%, макрогол 400 — 4,55%, макрогол 800 — 4,55%) — 21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 500 и 850 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой; на поперечном разрезе — однородная белая масса.

Таблетки 1000 мг: белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон и гравировкой «1000» на одной стороне; на поперечном разрезе — однородная белая масса.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Глюкофаж® снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюко-



табл. п.п.о. 850 мг,
бл. 15, пач. картон. 2
Глюкофаж®

неогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу.

Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь метформин достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет 50–60%. $C_{\max}$ (примерно 2 мкг/л или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем

С1 креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 6,5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 2, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок;

- у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или инсулином;

- у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ;
- диабетические кетоацидоз, прекома и кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (С1 креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением

йодосодержащего контрастного вещества (см. «Взаимодействие»);

- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- беременность.

С осторожностью: применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков плода. Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Взрослые — монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами

Обычная начальная доза составляет 500 или 850 мг 2–3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500–2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2–3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.

Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000–3000 мг/сут, могут быть переведены на прием Глюкофажа® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® составляет 500 или 850 мг 2–3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови.

Дети и подростки

У детей с 10-летнего возраста Глюкофаж® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10–15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2–3 приема.

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке не менее 2–4 раз в год).

Продолжительность лечения

Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Побочные действия представлены в порядке снижения значимости.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко — лактоацидоз (см. «Особые указания»). При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина B_{12} .

При обнаружении мегалобластической анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко — кожные реакции, такие как эритема, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко —

нарушение показателей функции печени или гепатит; после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а также контролируемые клинические исследования в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10–16 лет показывают, что побочные эффекты по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом рентгенологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® следует отменить за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять в течение 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать употребления алкоголя и ЛС, содержащих этанол.

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг/сут) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови.

ГКС системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж®, если С_г креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций β₂-адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции β₂-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных ЛС может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы АПФ и другие антигипертензивные ЛС могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедитин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные ЛС (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max} .

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении метформина в дозе до 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. «Особые указания»).

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза, лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Лактоацидоз* Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови менее 7,25, содержание лактата в плазме крови выше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Дети и подростки

Диагноз сахарного диабета типа 2 должен быть подтвержден до начала лечения метформином.

В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако в виду отсутствия долгосрочных дан-

ных, рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Наиболее тщательный контроль необходим детям в возрасте 10–12 лет.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут).

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета. Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Монотерапия препаратом Глюкофаж® не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими ЛС (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др.).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 10 или 20 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 3 или 5 блистеров помещают в картонную пачку. По 15 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг. По 15 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку. По 20 табл. в блистер из ПВХ/алю-

миниевой фольги; по 3 или 5 блистеров помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 3, 5, 6 или 12 блистеров помещают в картонную пачку. По 15 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2, 3 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (GLUCOPHAGE® LONG)

Метформин* 213

МЕРК СЕРОНО



СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.

активное вещество:

метформина гидрохлорид. 500 мг

вспомогательные вещества: кармеллоза натрия — 50 мг; гипро-



табл. пролонг. 500 мг,
бл. 15, пач. картон. 4
Глюкофаж® Лонг



табл. пролонг. 750 мг,
бл. 15, пач. картон. 4
Глюкофаж® Лонг

меллоза 2910 — 10 мг; гипромеллоза 2208 — 358 мг; МКЦ — 102 мг; магния стеарат — 3,5 мг

Таблетки пролонгированного действия 1 табл. активное вещество:

метформина гидрохлорид 750 мг

вспомогательные вещества: кармеллоза натрия — 37,5 мг; гипромеллоза 2208 — 294,24 мг; магния стеарат — 5,3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 500 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне.

Таблетки 750 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета, с гравировкой «750» на одной стороне и «Merck» — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Метформин — бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальную, так и постприандальную концентрацию глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в

связи с этим не вызывает гипогликемию. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание

После перорального приема препарата в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. T_{max} — 7 ч. В то же время T_{max} для таблетки с обычным высвобождением — 2,5 ч.

В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, $C_{\max}$ и AUC увеличиваются не пропорционально принимаемой дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением 2 раза в сутки.

Внутрииндивидуальная вариабельность $C_{\max}$ и AUC после приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. $C_{\max}$ в крови ниже $C_{\max}$ в плазме, и достигается примерно через такое же время. Средний V_d колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм

Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение

Метформин выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема $T_{1/2}$ — около 6,5 ч.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 у взрослых (особенно у пациентов с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (С_л креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная

урография, ангиография) (см. «Взаимодействие»);

- соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 кал/сут);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза, период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности.

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина препарат должен быть отменен и назначена инсулинотерапия.

Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков плода.

Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако, в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина.

Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента, на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови.

Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия, 500 мг *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами*

Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг 1 раз в сутки, во время ужина.

В зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови, через каждые 10–15 дней возможно медленное увеличение дозы (на 500 мг) до достижения максимальной суточной дозы. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением.

Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением активного ингредиента в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг. В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства, необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином. Для достижения лучшего контроля содержания глюкозы в крови метформин и инсулин можно принимать в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг 1 раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Суточная доза. Максимальная рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг — 4 табл. 500 мг в сутки (2000 мг). Если при приеме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во время ужина не удастся достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приема: 2 табл. 500 мг — во время завтрака и 2 табл. 500 мг — во время ужина.

Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме 2000 мг препарата Глюкофаж® Лонг, таблетки пролонгированного действия, возможен переход на метформин с обычным высвобождением активного ингредиента (например, Глюкофаж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Пожилые пациенты и пациенты со сниженной функцией почек. Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год.

Продолжительность курса лечения. Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Пропуск дозы. В случае пропуска приема очередной дозы, следующую дозу следует принять в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг.

Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия, 750 мг
Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами

Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 750 мг 1 раз в сутки, во время ужина.

Через каждые 10–15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов измерения концент-

рации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 2 табл. по 750 мг 1 раз в день.

Если при приеме рекомендованной дозы не удается достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной — 3 табл. по 750 мг препарата Глюкофаж® Лонг 1 раз в день.

Для пациентов, уже получающих лечение таблетками метформина, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением.

Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением активного ингредиента в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг. В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства, необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином. Для достижения лучшего контроля концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 1 табл. 750 мг 1 раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Суточная доза. Максимальная рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг — 3 табл. 750 мг в сутки (2250 мг). Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме максимальной рекомендованной дозы препарата Глюкофаж® Лонг таблетки пролонгированного действия, возможен переход на метформин с обычным высвобождением активного ингредиента (например, Глюкофаж®, таблетки

покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг. *Пожилые пациенты и пациенты со сниженной функцией почек.* Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно (см. «Особые указания»).

Продолжительность курса лечения. Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Пропуск дозы. В случае пропуска приема очередной дозы, следующую дозу следует принять в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); единичные случаи (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Со стороны обмена веществ: очень редко — лактоацидоз (см. «Особые указания»).

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — нарушение показателей функции печени и гепатит; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — кожные реакции, такие как эритема (покраснение кожи), зуд, крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубились или появились другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® Лонг необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь. При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:
- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

ЛС с непрямым гипергликемическим действием (например, ГКС и тетраэтоксикал (системного и местного действия), β_2 -адреномиметики, даназол, хлорпромазин при приеме в больших

дозах (100 мг в день) и диуретики: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Глюкофаж® Лонг может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если С_л креатинина ниже 60 мл/мин.

Антигипертензивные ЛС класса ингибиторов АПФ могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и С_{max} метформина.

Катионные ЛС (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его С_{max}.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении метформина в дозе до 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. «Особые указания»).

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза, лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив концентрацию лак-

тата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Лактоацидоз* Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе, и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется сильным недомоганием с общей слабостью, ацидотической одышкой и рвотой, болью в животе, мышечными судорогами и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (менее 7,25), концентрация лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии,

что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.
Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять содержание и/или клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). Также пациентам следует регулярно делать физические упражнения.

Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как простуда, инфекции дыхательных путей или инфекции мочевыводящих путей.

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом и др.). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации

внимания. Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг могут выделяться в неизмененном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Тем не менее, возможно развитие гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др.). При появлении симптомов гипогликемии не следует управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг и 750 мг. По 15 табл. в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой; по 2 или 4 блистера в пачке картонной. На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕРИНАТ® (DERINAT)

Натрия дезоксирибонуклеат 216

ЗАО «ФП «Техномедсервис» (Россия)

СОСТАВ

✱ **Раствор для местного и наружного применения** . . . 1000 мл

активное вещество:

дезоксирибонуклеат натрия. 2,5 г

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 1 г; вода для инъекций — до 1000 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Иммуномодулирующее, регенерирующее, репаративное, ранозаживляющее.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат активизирует клеточный и гуморальный иммунитет. Оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекции. Препарат стимулирует репаративные и регенераторные процессы, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения. Деринат® способствует заживлению трофических язв различной этиологии, а также быстрому заживлению глубоких ожогов, значительно ускоряя динамику эпителизации. При восстановлении язвенных образований на слизистой под действием препарата происходит безрубцовое восстановление. Деринат® не обладает тератогенным и канцерогенным действиями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Деринат® при местном применении быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. В фазу интенсивного поступления препарата в кровь

происходит перераспределение между плазмой и форменными элементами крови, параллельно с метаболизмом и выведением. Препарат метаболизируется в организме. Экскретируется из организма (в виде метаболитов) частично с калом и в большей степени — с мочой, по биэкспоненциальной зависимости.

ПОКАЗАНИЯ. Монотерапия:

- ОРЗ;
- профилактика и лечение ОРВИ;
- офтальмология — воспалительные и дистрофические процессы;
- воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта.

Комплексная терапия:

- хронические воспалительные заболевания, грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистых в гинекологии;
- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (ринит, синусит, гайморит, фронтит);
- облитерирующие заболевания нижних конечностей;
- трофические язвы, длительно незаживающие и инфицированные раны (в т.ч. при сахарном диабете);

Д



- гангрена;
- ожоги, обморожения;
- геморрой;
- постлучевые некрозы кожи и слизистых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Наружно, местно.

Препарат назначают детям с первого дня жизни и взрослым.

Для профилактики ОРВИ закапывают по 2 капли в каждый носовой ход 2–4 раза в день в течение 1–2 нед.

При ОРЗ, ОРВИ препарат закапывают в нос по 2–3 капли в каждый носовой ход через каждые 1–1,5 ч, в течение первых суток; далее — по 2–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день, продолжительность курса — 1 мес.

При воспалительных заболеваниях полости носа и придаточных пазух препарат закапывают по 3–5 капель в каждый носовой ход 4–6 раз в день. Продолжительность курса — 7–15 дней.

При заболеваниях слизистой полости рта производят полоскание препаратом 4–6 раз в сутки (1 фл. — 1–2 полоскания). Продолжительность курса лечения — 5–10 дней.

При хронических воспалительных заболеваниях, грибковых, бактериальных и других инфекциях в гинекологии — внутривагинальное введение с орошением шейки матки или внутривагинальное введение тампонов с препаратом по 5 мл на процедуру, 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

При геморрое препарат назначают в виде микроклизм в прямую кишку по 15–40 мл. Продолжительность курса лечения — 4–10 дней.

При тяжелых воспалительных и дистрофических процессах в офтальмологии Деринат® закапывают в глаза 2–3 раза в день по 1–2 капли, в течение 14–45 дней.

При облитерирующих заболеваниях нижних конечностей препарат зака-

пывают по 1–2 капли в каждый носовой ход 6 раз в день, продолжительность курса — до 6 мес.

При постлучевых некрозах кожи и слизистых оболочек, длительно незаживающих ранах, ожогах, обморожениях, трофических язвах различной этиологии, гангренах на пораженные места накладывают аппликационные повязки (марля в два слоя) с нанесением на нее препарата 3–4 раза в течение дня (курс лечения — 1–3 мес).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При гангренозных процессах под действием препарата отмечается самопроизвольное отторжение некротических масс в очагах отторжения с восстановлением кожного покрова.

При открытых ранах и ожогах наблюдается анальгезирующее действие.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При местном применении несовместим с мазями на жировой основе и перекисью водорода.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не выявлена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для наружного и местного применения, 0,25%. В стеклянных флаконах по 10 или 20 мл. Во флаконах-капельницах по 10 мл. В упаковке 1 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ДЕРИНАТ® (DERINAT)

Натрия дезоксирибонуклеат ... 216

ЗАО «ФП «Техномедсервис»
(Россия)

СОСТАВ

✱ Раствор для местного и наружного применения ... 1000 мл

активное вещество:

дезоксирибонуклеат на-

трия 2,5 г

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 1 г; вода для инъекций — до 1000 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Иммуномодулирующее, регенерирующее, репаративное, ранозаживляющее.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат активизирует клеточный и гуморальный иммунитет. Оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекции. Препарат стимулирует репаративные и регенераторные процессы, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения. Деринат® способствует заживлению трофических язв различной этиологии, а также быстрому заживлению глубоких ожогов, значительно ускоряя динамику эпителизации. При восстановлении язвенных образований на слизистой под действием препарата происходит безрубцовое восстановление. Деринат® не обладает тератогенным и канцерогенным действиями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Деринат® при местном применении быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. В фазу интенсивного поступления препарата в кровь происходит перераспределение между плаз-

мой и форменными элементами крови, параллельно с метаболизмом и выведением. Препарат метаболизируется в организме. Экскретируется из организма (в виде метаболитов) частично с калом и в большей степени — с мочой, по биэкспоненциальной зависимости.

ПОКАЗАНИЯ. Монотерапия:

- ОРЗ;
- профилактика и лечение ОРВИ;
- воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта.

Комплексная терапия:

- хронические воспалительные заболевания, грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистых в гинекологии;
- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (ринит, синусит, гайморит, фронтит);
- трофические язвы, длительно незаживающие и инфицированные раны (в т.ч. при сахарном диабете);
- гангрена;
- ожоги, обморожения;
- геморрой;
- постлучевые некрозы кожи и слизистых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Наружно, местно.

Препарат назначают детям с первого дня жизни и взрослым.

Для профилактики ОРВИ: по 1 распылению в каждый носовой ход 2–4 раза в день в течение 1–2 нед.

При ОРЗ, ОРВИ: по 1–2 распыления в каждый носовой ход через каждые 1–1,5 ч, в течение первых суток; далее — по 1 распылению в каждый носовой ход 3–4 раза в день, продолжительность курса — 1 мес.

При воспалительных заболеваниях полости носа и придаточных пазух: по 1–2 распыления в каждый носовой ход 4–6 раз в день. Продолжительность курса — 7–15 дней.

При заболеваниях слизистой полости рта: производят полоскание препара-



р-р д/местн. и наружн. прим.
0,25%, фл. с расп. 10 мл, кор. 1

Деринат®

том 4–6 раз в сутки (1 фл. — 1–2 поло-
скания) или препарат равномерно рас-
пыляют на соответствующие повреж-
денные участки слизистой, по 2–3 рас-
пыления 4–6 раз в сутки. Продолжите-
льность курса лечения — 5–10 дней.

При хронических воспалительных
заболеваниях, грибковых, бактери-
альных и других инфекциях в гинеко-
логии — внутривагинальное введение
с орошением шейки матки или внут-
ривагинальное введение тампонов с
препаратом по 5 мл на процедуру, 1–2
раза в сутки в течение 10–14 дней.

При геморрое препарат назначают в
виде микроклизм в прямую кишку по
15–40 мл. Продолжительность курса
лечения — 4–10 дней.

При постлучевых некрозах кожи и
слизистых оболочек, длительно неза-
живающих ранах, ожогах, обмороже-
ниях, трофических язвах различной
этиологии, гангренах на пораженные
места накладывают аппликационные
повязки (марля в два слоя) с нанесе-
нием на нее препарата 3–4 раза в тече-
ние дня или проводят обработку пора-
женной поверхности препаратом из
распылителя 4–5 раз в сутки по 10–40
мл (курс лечения — 1–3 мес).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При ган-
гренозных процессах под действием
препарата отмечается самопроизволь-
ное отторжение некротических масс в
очагах отторжения с восстановлением
кожного покрова.

При открытых ранах и ожогах наблю-
дается анальгезирующее действие.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При местном
применении несовместим с мазями на
жировой основе и перекисью водорода.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не выявлена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для
наружного и местного применения,
0,25%. Во флаконах с насадками-рас-
пылителями по 10 мл. В упаковке 1 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
Без рецепта.

Десмопрессин* (Desmopressin*)

☞ *Синонимы*

Минирин®: табл. подъя-
зычн. (Фармстандарт ОАО)... 213

ДИАБЕТОН® MB (DIABETON® MR)

Гликлазид* 113

*Les Laboratoires Servier
(Франция)*



табл. с модиф. высвоб. 60 мг,
бл. 30, пач. картон. 1
Диабетон® MB

СОСТАВ

**Таблетки с модифициро-
ванным высвобождением . . 1 табл.**
активное вещество:

гликлазид 60 мг

вспомогательные вещества: лакто-
зы моногидрат — 71,36 мг; мальто-
декстрин — 22,00 мг; гипромеллоза
100 cP — 160,00 мг; магния стеа-
рат — 1,60 мг; кремния диоксид
коллоидный безводный — 5,04 мг

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Белые, двояковыпуклые,
овальные таблетки с насечкой и грави-
ровкой «DIA» «60» на обеих сторонах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью.

Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии.

Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты.

Влияние на секрецию инсулина

При сахарном диабете типа 2 препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы.

Гемоваскулярные эффекты

Гликлазид снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при сахарном диабете: частично ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и снижает концентрацию факторов активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана B_2), а также восстанавливает фибринолитическую активность сосудистого эндотелия и повышает активность тканевого активатора плазминогена.

Интенсивный гликемический контроль, основанный на применении Диабетона® МВ ($HbA_{1c} < 6,5\%$), достоверно снижает микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета типа 2 в сравнении со стандартным гликемическим контролем (исследование ADVANCE).

Стратегия интенсивного гликемического контроля предусматривала назначение препарата Диабетон® МВ и повышение его дозы на фоне (или вместо) стандартной терапии перед добавлением к ней другого гипогликемического ЛС (например, метформин, ингибитор альфа-глюкозидазы, производное тиазолидиндиона или инсулин). Средняя суточная доза препарата Диабетон® МВ у пациентов в группе интенсивного контроля составляла 103 мг, максимальная суточная доза составляла 120 мг. На фоне применения препарата Диабетон® МВ в группе интенсивного гликемического контроля (средняя продолжительность наблюдения 4,8 года, средний уровень HbA_{1c} — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний уровень HbA_{1c} — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска основных макрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, возникновения микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития почечных осложнений на 11%.

Преимущества интенсивного гликемического контроля на фоне приема препарата Диабетон® МВ не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне гипотензивной терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После приема внутрь гликлазид полностью абсорбируется. Концентрация гликлазида в плазме крови возрастает постепенно, в течение первых 6 ч, уровень плазмы поддерживается от 6 до 12 ч. Индивидуальная вариабельность низкая.

Прием пищи не влияет на степень абсорбции гликлазида.

Распределение

С белками плазмы связывается приблизительно 95% гликлазида. V_d —

Д

около 30 л. Прием препарата Диабетон® МВ в дозе 60 мг 1 раз в сутки обеспечивает поддержание эффективной концентрации гликлазида в плазме крови более 24 ч.

Метаболизм

Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени. Активные метаболиты в плазме отсутствуют.

Выведение

Гликлазид выводится главным образом почками: выведение осуществляется в виде метаболитов, менее 1% выводится почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ гликлазида составляет в среднем от 12 до 20 ч.

Линейность

Взаимосвязь между принятой дозой (до 120 мг) и AUC является линейной.

Особые популяции

Пожилые люди. У лиц пожилого возраста не наблюдается существенных изменений фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела;
- профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 путем интенсивного гликемического контроля.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин);

- прием миконазола (см. «Взаимодействие»);
- беременность и период кормления грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет.

В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутанолом или даназолом (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания ССС, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия ГКС, алкоголизм.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность

Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Данные о применении других производных сульфонилмочевины во время беременности ограничены.

В исследованиях на лабораторных животных тератогенные эффекты гликлазида выявлены не были.

Для снижения риска развития врожденных пороков необходим оптимальный контроль (проведение соответствующей терапии) сахарного диабета.

Пероральные гипогликемические препараты в период беременности не применяются. Инсулин является препаратом выбора для терапии сахарного диабета у беременных. Рекомендуется заменить прием пероральных гипогликемических препаратов на инсулинотерапию как в случае планируемой беременности, так и в том случае, если беременность наступила на фоне приема препарата.

Кормление грудью

Принимая во внимание отсутствие данных о поступлении гликлазида в грудное молоко и риск развития неонатальной гипогликемии, во время терапии препаратом кормление грудью противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат предназначен только для лечения взрослых.

Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака.

Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 табл.) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая.

При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день.

Как и в отношении других гипогликемических ЛС, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и уровня HbA_{1c}.

Начальная доза

Начальная рекомендуемая доза (в т.ч. для пациентов пожилого возраста, ≥65 лет) — 30 мг/сут (1/2 табл.).

В случае адекватного контроля препарат в этой дозе может использоваться для поддерживающей терапии. При неадекватном гликемическом контроле суточная доза препарата может быть последовательно увеличена до 60, 90 или 120 мг.

Повышение дозы возможно не ранее чем через 1 мес терапии препаратом в ранее назначенной дозе. Исключение составляют пациенты, у которых концентрация глюкозы крови не снизилась после 2 нед терапии. В таких случаях доза препарата может быть увеличена через 2 нед после начала приема. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата составляет 120 мг. 1 табл. препарата Диабетон® МВ таб-

летки с модифицированным высвобождением 60 мг эквивалентна 2 табл. Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг (1/2 табл. 60 мг), так и при необходимости 90 мг (1 и 1/2 табл. 60 мг).

Переход с приема препарата Диабетон® таблетки 80 мг на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг
1 табл. препарата Диабетон® 80 мг может быть заменена 1/2 табл. препарата Диабетон® МВ с модифицированным высвобождением 60 мг. При переводе пациентов с препарата Диабетон® 80 мг на препарат Диабетон® МВ рекомендуется тщательный гликемический контроль.

Переход с приема другого гипогликемического ЛС на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг

Препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг может применяться вместо другого гипогликемического ЛС для приема внутрь. При переводе на Диабетон® МВ пациентов, получающих другие гипогликемические препараты для приема внутрь, следует учитывать их дозу и T_{1/2}. Как правило, переходного периода при этом не требуется. Начальная доза должна составлять 30 мг и затем должна титроваться в зависимости от концентрации глюкозы крови.

При замене препаратом Диабетон® МВ производных сульфонилмочевины с длительным T_{1/2} для избежания гипогликемии, вызванной аддитивным эффектом двух гипогликемических средств, можно прекратить их прием на несколько дней. Начальная доза препарата Диабетон® МВ при этом также составляет 30 мг (1/2 табл. 60 мг) и при необходимости может быть повышена в дальнейшем, как описано выше.

Д

Комбинированный прием с другим гипогликемическим ЛС

Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином.

При неадекватном гликемическом контроле следует назначить дополнительно инсулинотерапию с проведением тщательного медицинского контроля.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата для пациентов старше 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Результаты клинических исследований показали, что коррекция дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени выраженности не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля.

Пациенты с риском развития гипогликемии

У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии (недостаточное или несбалансированное питание; тяжелые или плохо компенсированные эндокринные расстройства — гипопитарная и надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз; отмена ГКС после их длительного приема и/или приема в высоких дозах; тяжелые заболевания ССС — тяжелая ИБС, тяжелый атеросклероз сонных артерий, распространенный атеросклероз), рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг) препарата Диабетон® МВ.

Профилактика осложнений сахарного диабета

Для достижения интенсивного гликемического контроля можно постепенно увеличивать дозу препарата Диабетон® МВ до 120 мг/сут в дополнение к диете и физическим упражнениям до достижения целевого уровня HbA_{1c}. Следует помнить о риске развития гипогликемии. Кроме того, к терапии можно добавить другие гипогликемические ЛС, например, метформин, ин-

гибитор альфа-глюкозидазы, производное тиазолидиндиона или инсулин.
Дети и подростки в возрасте до 18 лет
Данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Учитывая опыт применения гликлазидов, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов.

Гипогликемия

Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и, особенно, если прием пищи пропущен. Возможные симптомы гипогликемии: головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, нарушение сна, раздражительность, возбуждение, снижение концентрации внимания, замедленная реакция, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и речи, афазия, тремор, парезы, потеря самоконтроля, ощущение беспомощности, нарушение восприятия, головокружение, слабость, судороги, брадикардия, бред, поверхностное дыхание, сонливость, потеря сознания с возможным развитием комы, вплоть до летального исхода.

Также могут отмечаться адренергические реакции: повышенное потоотделение, липкая кожа, беспокойство, тахикардия, повышение АД, ощущение сердцебиения, аритмии и стенокардия. Как правило, симптомы гипогликемии купируются приемом углеводов (сахара). Прием сахарозаменителей неэффективен. На фоне других производных сульфонилмочевины отмечались рецидивы гипогликемии после успешного ее купирования.

При тяжелой или длительной гипогликемии показана неотложная медицинская помощь, возможно с госпитализацией, даже при наличии эффекта от приема углеводов.

Другие побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их.

Реже отмечаются следующие побочные эффекты.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения) развиваются редко. Как правило, эти явления обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию.

Эти явления обычно обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны органа зрения: могут возникнуть проходящие зрительные расстройства, вызванные изменением концентрации глюкозы крови, особенно в начале терапии.

Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: как и на фоне приема других производных сульфонилмочевины, отмечались следующие побочные эффекты: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Отмечалось повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например с развитием холестаза и желтухи) и гепатит; проявления уменьшались со временем после отмены препаратов сульфонилмочевины, но в отдельных случаях приводили к жизнеугрожающей печеночной недостаточности.

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

В исследовании *ADVANCE* отмечалась незначительная разница частоты различных серьезных нежелательных явлений между двумя группами пациентов. Новых данных по безопасности получено не было. У небольшого числа пациентов отмечалась тяжелая гипогликемия, однако общая частота гипогликемии была низкой. Частота гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля была выше, чем в группе стандартного гликемического контроля. Большинство эпизодов гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля отмечалось на фоне сопутствующей инсулинотерапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. 1. *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии (усиливающие действие гликлазида)*

Противопоказанные сочетания

Миконазол (при системном введении и при использовании геля на слизистой оболочке полости рта): усиливает гипогликемическое действие гликлазида (возможно развитие гипогликемии вплоть до состояния комы).

Нерекомендуемые сочетания

Фенилбутазон (системное введение): усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (вытесняет их из связи с белками плазмы и/или замедляет их выведение из организма).

Предпочтительнее использовать другой противовоспалительный препарат. Если прием фенилбутаона необходим, пациент должен быть предупрежден о необходимости гликемического контроля. При необходимости дозу препарата Диабетон® МВ следует корректировать во время приема фенилбутаона и после его окончания.

Этанол: усиливает гипогликемию, ингибируя компенсаторные реакции, может способствовать развитию гипогликемической комы. Необходимо

отказаться от приема ЛС, в состав которых входит этанол, и употребления алкоголя.

Сочетания, требующие предосторожностей

Прием гликлазида в комбинации с некоторыми ЛС: другими гипогликемическими средствами (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты ГПП-1); бета-адреноблокаторами, флуконазолом; ингибиторами АПФ — каптоприлом, эналаприлом; блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов; ингибиторами МАО; сульфаниламидами; кларитромицином и НПВП сопровождается усилением гипогликемического эффекта и риском гипогликемии.

2. Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови (ослабляющие действие гликлазида)

Нерекомендуемые сочетания

Даназол: обладает диабетогенным эффектом. В случае, если прием данного препарата необходим, пациенту рекомендуется тщательный контроль глюкозы в крови. При необходимости совместного приема препаратов рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства как во время приема даназола, так и после его отмены.

Сочетания, требующие предосторожностей

Хлорпромазин (нейролептик): в высоких дозах (>100 мг/сут) увеличивает концентрацию глюкозы в крови, снижая секрецию инсулина. Рекомендуется тщательный гликемический контроль. При необходимости совместного приема препаратов рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства, как во время приема нейролептика, так и после его отмены.

ГКС (системное и местное применение — внутрисуставное, накожное, ректальное введение) и тетракозактид: повышают концентрацию глюкозы крови с возможным развитием кетоацидоза (снижение толерантности к углеводам). Рекомендуется тщательный

гликемический контроль, особенно в начале лечения. При необходимости совместного приема препаратов может потребоваться коррекция дозы гипогликемического средства, как во время приема ГКС, так и после их отмены.

Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (в/в введение): бета₂-адреномиметики способствуют повышению концентрации глюкозы крови.

Необходимо уделять особое внимание важности самостоятельного гликемического контроля. При необходимости рекомендуется перевести пациента на инсулинотерапию.

3. Сочетания, которые должны быть приняты во внимание

Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. При возникновении умеренных симптомов гипогликемии без нарушения сознания или неврологических симптомов следует увеличить прием углеводов с пищей, уменьшить дозу препарата и/или изменить диету. Пристальное медицинское наблюдение за состоянием больного должно продолжаться до тех пор, пока не будет уверенности в том, что его здоровью ничто не угрожает.

Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация.

В случае гипогликемической комы или при подозрении на нее больному в/в струйно вводят 50 мл 20–30% раствора декстрозы (глюкозы). Затем в/в капельно вводят 10% раствор декстро-

зы для поддержания концентрации глюкозы в крови выше 1 г/л. Тщательный контроль уровня глюкозы крови и наблюдение за пациентом необходимо проводить как минимум в течение 48 последующих часов. По прошествии данного периода времени в зависимости от состояния больного лечащий врач решает вопрос о необходимости дальнейшего наблюдения.

Диализ неэффективен ввиду выраженного связывания гликлазида с белками плазмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Гипогликемия

При приеме производных сульфонилмочевины, в т.ч. и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и в/в введения раствора декстрозы в течение нескольких дней (см. «Побочные действия»). Препарат может быть назначен только тем пациентам, питание которых регулярно и включает завтрак. Очень важно поддерживать достаточное поступление углеводов с пищей, т.к. риск развития гипогликемии возрастает при нерегулярном или недостаточном питании, а также при потреблении пищи, бедной углеводами. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических упражнений, после употребления алкоголя или при приеме нескольких гипогликемических ЛС одновременно.

Как правило, симптомы гипогликемии проходят после приема пищи, богатой углеводами (например, сахара). Следует иметь в виду, что прием сахарозаменителей не способствует устранению гипогликемических симптомов. Опыт применения других производных сульфонилмочевины свидетельствует о том, что гипогликемия может рецидивировать, несмотря на эффективное первоначальное купирование этого состояния. Если гипогликемические симптомы

обладают ярко выраженным характером или являются продолжительными, даже в случае временного улучшения состояния после приема пищи, богатой углеводами, необходимо оказание скорой медицинской помощи, вплоть до госпитализации.

Во избежание развития гипогликемии необходим тщательный индивидуальный подбор препаратов и режима дозирования, а также предоставление пациенту полной информации о проводимом лечении.

Повышенный риск развития гипогликемии может отмечаться в следующих случаях:

- отказ или неспособность пациента (особенно пожилого возраста) следовать назначениям врача и контролировать свое состояние;
- недостаточное и нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание и изменение рациона;
- дисбаланс между физической нагрузкой и количеством принимаемых углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата Диабетон® МВ;
- некоторые эндокринные расстройства: заболевания щитовидной железы, гипофизарная и надпочечниковая недостаточность;
- одновременный прием некоторых ЛС (см. «Взаимодействие»).

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной и/или тяжелой почечной недостаточностью могут изменяться фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства гликлазида. Состояние гипогликемии, развивающееся у таких пациентов, может быть достаточно длительным, в таких случаях необходимо немедленное проведение соответствующей терапии.

Информация для пациентов

Необходимо проинформировать пациента, а также членов его семьи о ри-

ске развития гипогликемии, симптомах и условиях, способствующих ее развитию. Пациента необходимо информировать о потенциальном риске и преимуществах предлагаемого лечения.

Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических упражнений и контроля концентрации глюкозы крови.

Недостаточный гликемический контроль

Гликемический контроль у пациентов, получающих терапию гипогликемическими средствами, может быть ослаблен в следующих случаях: лихорадка, травмы, инфекционные заболевания или большие хирургические вмешательства. При данных состояниях может возникнуть необходимость прекратить терапию препаратом Диабетон® МВ и назначить инсулинотерапию.

У многих пациентов эффективность пероральных гипогликемических средств, в т.ч. гликлазида, имеет тенденцию снижаться после продолжительного периода лечения. Этот эффект может быть обусловлен как прогрессированием заболевания, так и снижением терапевтического ответа на препарат. Данный феномен известен как вторичная лекарственная резистентность, которую необходимо отличать от первичной, при которой лекарственный препарат уже при первом назначении не дает ожидаемого клинического эффекта. Прежде чем диагностировать у больного вторичную лекарственную резистентность, необходимо оценить адекватность подбора дозы и соблюдение пациентом предписанной диеты.

Лабораторные тесты

Для оценки гликемического контроля рекомендуется регулярное определение концентрации глюкозы крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c. Кроме того, целесообразно регулярно проводить самоконтроль концентрации глюкозы крови.

Производные сульфонилмочевины могут вызвать гемолитическую анемию у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поскольку гликлазид является производным сульфонилмочевины, необходимо соблюдать осторожность при его назначении пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует оценить возможность назначения гипогликемического препарата другой группы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ, пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»

По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

При производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»

По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДИЛАПРЕЛ® (DILAPREL)**Рамиприл*** 272

ЗАО «ВЕРТЕКС»
(Россия)



капс. 2,5 мг, 5 мг или 10 мг, уп.
контурн. яч. 14, пач. картон. 2

Дилапрел®**СОСТАВ****Капсулы** 1 капс.

активное вещество:

рамиприл 2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 143/140,5/135,5 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3/3/3 мг; кальция стеарат — 1,5/1,5/1,5 мг

капсула твердая желатиновая (для дозировки 2,5 мг): корпус — титана диоксид — 2%, желатин — до 100%; крышечка — титана диоксид — 2%, железа оксид желтый (железа оксид) — 0,6286%, желатин — до 100%

капсула твердая желатиновая (для дозировки 5 мг): титана диоксид — 2%; железа оксид желтый (железа оксид) — 0,6286%; желатин — до 100%

капсула твердая желатиновая (для дозировки 10 мг): титана диоксид — 2%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсулы, 2,5 мг: твердые желатиновые №3, с корпусом белого и крышечкой желтого цвета.

Капсулы, 5 мг: твердые желатиновые №3, с корпусом и крышечкой желтого цвета.

Капсулы, 10 мг: твердые желатиновые №3, с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул: порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла — рамиприлат — является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы — кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I), представляющим собой пептидидипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Повышенные активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла за счет активации II системы и соответственно — увеличения синтеза II, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в плазме крови.

Д

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности сухой кашель) также связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменения в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3–4-й нед регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с ХСН рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла уменьшает скорость прогрессирования по-

чечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и благодаря этому снижает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых заболеваний (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), снижение концентрации холестерина ЛПВП (ХС-ЛПВП), курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации и замедляет возникновение или прогрессирование ХСН.

У пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2–9-е сут), при приеме рамиприла начиная с 3-х по 10-е сут острого инфаркта миокарда снижается показатель смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования ХСН до тяжелой (III–IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 23%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом (как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД), рамиприл значительно снижает

риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

Распределение. Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2,5–5 мг — 15–28%; для рамиприлата — 45%. После приема рамиприла внутрь плазменные $C_{\max}$ рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 ч соответственно. После ежедневного приема 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4-му дню. Связь с белками плазмы крови для рамиприла — 73%, рамиприлата — 56%. V_d рамиприла — 90 л, рамиприлата — 500 л.

Метаболизм. В печени метаболизируется с образованием активного метаболита — рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) и неактивных метаболитов — дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуроидов рамиприла и рамиприлата. Все образующиеся метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологическую активность не имеют.

Выведение. $T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч; в фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит с $T_{1/2}$, равным 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$, равным 15 ч, и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$, равным 4–5 дням. $T_{1/2}$ увеличивается при ХПН.

Выводится почками — 60%, через кишечник — 40% (преимущественно в виде метаболитов).

Особые группы пациентов

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина; при нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1,5–1,8 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или сочетании с другими гипотензивными препаратами, например диуретиками и БКК);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);
- диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические или клинически выраженные стадии, в т.ч. с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:

- с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;

- с инсультом в анамнезе;

- с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе;

- с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение);

• сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда (см. «Фармакодинамика»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к арамиприлу, другим ингибиторам АПФ или любому из компонентов препарата (см. «Состав»);
- ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе — риск быстрого развития ангионевротического отека;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- артериальная гипотензия (с АД <90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертробическая обструктивная кардиомиопатия;
- первичный гиперальдостеронизм;
- тяжелая почечная недостаточность (С₁ креатинина <20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м²);
- гемодиализ;
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (см. «Взаимодействие»);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопрочные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития тяжелых анафилактикоидных реакций);
- аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

- проведение десенсибилизирующей терапии при реакциях повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых насекомых, таких как пчелы, осы;
- одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (С₁ креатинина менее 60 мл/мин);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен).

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA);
- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- легочное сердце.

С осторожностью: одновременное применение препарата Дилапрел® с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов ангиотензина II (при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией); состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (атеросклеротические поражения коронарных и мозговых артерий); состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие ЛС с ан-

тигипертензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии при наличии обеих почек (у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в плазме крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек); предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения); нарушения функции печени (недостаточность опыта применения — возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамирипра; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше); сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии); нарушения функции почек (СГ креатинина >20 мл/мин при площади поверхности тела $1,73 \text{ м}^2$) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении; состояние после трансплантации почки; системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызвать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза); пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия); гиперкалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Дилапрел® противопоказан при беременности. Поэтому перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности.

Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить лекарственную терапию препаратом Дилапрел® на другую терапию. В противном случае существует риск нарушения развития почек плода, снижения АД плода и ново-

рожденного, нарушения функции почек, развития гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, особенно в I триместре беременности.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем восполнения ОЦК и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ (получаемых беременными и после родов).

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется с молоком лактирующих животных.

Если лечение препаратом Дилапрел® необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством ($1/2$ стакана) воды, независимо от приема пищи (т.е. капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом.

Для обеспечения низкешедущего режима дозирования необходимо применять препарат рамирипра в другой лекарственной форме: таблетки 2,5 мг с риской.

Артериальная гипертензия. Начальная доза — 2,5 мг однократно, утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3 нед и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут препарата Дилапрел®. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2–3 нед она

может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы — 10 мг (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсул./табл. рамиприла по 10 мг). В качестве альтернативы увеличения дозы до 10 мг/сут при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к терапии других гипотензивных средств, в частности диуретиков или БКК.

ХСН. Начальная доза — 1,25 мг/сут (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию, дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1–2 нед. Дозы от 2,5 мг и более принимают однократно или делят на 2 приема. Максимальная суточная доза — 10 мг (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсул./табл. рамиприла по 10 мг).

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда. Начальная доза — 5 мг/сут, разделенная на 2 приема, по 2,5 мг утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение 2 дней принимать по 1,25 мг 2 раза в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при увеличении удваивалась с интервалом 1–3 дня. Позднее кратность приема суточной дозы может быть уменьшена до 1 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза — 10 мг (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсул./табл. рамиприла по 10 мг).

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосред-

ственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если принимается решение о проведении у таких пациентов терапии препаратом Дилапрел®, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы — 1,25 мг 1 раз в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия. Начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 5 мг.

Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Рекомендованная начальная доза — 2,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 нед лечения, а в течение следующих 3 нед лечения — увеличить ее до обычной поддерживающей дозы — 10 мг 1 раз в сутки. Дозы, превышающие 10 мг, изучены недостаточно. Применение рамиприла у пациентов с С1 креатинина менее 0,6 мл/с изучено недостаточно.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. При С1 креатинина от 50 до 20 мл/мин/1,73 м² поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). Максимальная суточная доза — 5 мг.

Неполностью скорректированный водно-электролитный баланс, тяжелая артериальная гипертензия, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например тяжелое ате-

росклеротическое поражение коронарных и мозговых артерий). Начальная доза снижается до 1,25 мг/сут (возможно применение рамирилла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей).

Предшествующая терапия диуретиками. Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел® или по крайней мере уменьшить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамирилла, принимаемой 1 раз в день, утром (возможно применение рамирилла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей). После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамирилла и (или) петлевых диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Начальная доза уменьшается до 1,25 мг/сут (возможно применение рамирилла в лекарственной форме таблетки, 2,5 мг, с риской, других производителей).

Нарушение функции печени. Реакция АД на прием препарата Дилапрел® может как усиливаться (за счет замедления выведения рамирилата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения рамирилла в рамирилат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза — 2,5 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения); час-

тота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны сердца: нечасто — ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, нарушения сердечного ритма (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Со стороны сосудов: часто — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния; нечасто — приливы крови к коже лица; редко — возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота неизвестна — синдром Рейно.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение (ощущение легкости в голове); нечасто — вертиго, парестезия, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности); редко — тремор, нарушение равновесия; частота неизвестна — ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов).

Со стороны органа зрения: нечасто — зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения; редко — конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: редко — нарушения слуха, шум в ушах.

Нарушения психики: нечасто — подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко — спутанность сознания; частота неизвестна — нарушение внимания. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто — сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; не-

часто — бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: часто — воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто — фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли в верхнем отделе живота, в т.ч. связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; редко — глоссит; частота неизвестна — афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности печеночных ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови; редко — холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна — острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (крайне редко с летальным исходом).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо; частота неизвестна — гинекомастия.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — эозинофилия; редко — лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемо-

глобина, тромбоцитопения; частота неизвестна — угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто — кожная сыпь, в частности макулезно-папулезная; нечасто — ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение); редко — эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис; очень редко — реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или экантема, alopecia.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — мышечные судороги, миалгия; нечасто — артралгия.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна — синдром неадекватной секреции АДГ (СНС АДГ).

Со стороны обмена веществ и питания: часто — повышение содержания калия в крови; нечасто — анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна — снижение содержания натрия в крови.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактические или анафлактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафлактоидных реакций на яды перепончатокрылых насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — боли в груди, чувство усталости; нечасто — повышение температуры тела; редко — астения (слабость).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например полиакрилонитрильные мембраны) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе ЛППП увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций. Если пациенту необходимо проведение этих процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп. Одновременное применение препарата Дилапрел® и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (С₁ креатинина менее 60 мл/мин) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение препарата Дилапрел® и антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками (например амилорид, триамтерен, спиронолактон), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в плазме крови (включая триметоприм, такролимус, циклоспорин) возможно повышение содержания калия в плазме крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в плазме крови). Комбинированное применение рамиприла и телмисартана не рекомендуется, т.к. не обеспечивает лучший эффект по сравнению с отдельным применением. Кроме того, зафиксирована более высокая частота возникновения гиперкалиемии, почечной недостаточности, артериальной гипотензии и головокружения при комбинированном лечении.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном назначении с гипотензивными ЛС (например диуретики) и другими препаратами, снижающими АД (нитраты, трициклические антидепрессанты, средства для общей и местной анестезии, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин), отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в плазме крови.

Следует применять с осторожностью комбинации рамиприла с препаратами, блокирующими РААС.

С препаратом золота (натрия ауротиомалат) для в/в введения редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, артериальная гипотензия.

Со снотворными, наркотическими и обезболивающими ЛС возможно усиление антигипертензивного действия. С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин, изопроterenол, добутамин, допамин) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

С аллопурином, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (ГКС и минералокортикостероидами) и другими ЛС, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается риск развития гематологических реакций.

С солями лития отмечается повышение плазменной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в плазме крови.

С гипогликемическими средствами (например инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития ги-

Д

погликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале совместного применения гипогликемических средств с ингибиторами АПФ.

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и вилдаглиптин, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека. При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов *mTOR* (*mammalian Target of Rapamycin* — мишень рапамицина в клетках млекопитающих, например темсиролимуса) наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота в суточной дозе более 3 г, ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в плазме крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в плазме крови.

С натрия хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм. С эстрогенами отмечается ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Одновременное применение с другими ингибиторами АПФ повышает риск развития почечной недостаточности (в т.ч. острой почечной недостаточности), гиперкалиемии.

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых насекомых: ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды перепончатокрылых насекомых. Пред-

полагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд перепончатокрылых насекомых (например пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия; водно-электролитные нарушения; острая почечная недостаточность; ступор.

Лечение: В легких случаях — промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (желательно в течение 30 мин). Следует контролировать функцию жизненно важных органов. В более тяжелых случаях — мероприятия, направленные на стабилизацию АД — в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида, плазмозаменителей, установка временного искусственного водителя ритма при устойчивой к медикаментозной терапии брадикардии. При выраженном снижении АД к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае брадикардии рекомендуется назначение атропина или установка временного искусственного водителя ритма. Необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание электролитов в плазме крови. Опыта применения форсированного диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации или диализа для ускоренного выведения рамиприла из организма нет. Гемодиализ показан в случаях развития почечной недостаточности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Дилапрел® обычно являет-

ся длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Оно также требует регулярного врачебного контроля, в частности у пациентов с нарушенной функцией печени и почек.

Перед началом лечения препаратом Дилапрел® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Дилапрел® (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН в связи с возможностью развития у них декомпенсации из-за увеличения ОЦК).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно петлевых) необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Дилапрел® применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. «Противопоказания», *С осторожностью*).

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Дилапрел® следует начинать только в условиях стационара.

У пациентов с ХСН прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко — развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, т.к. они могут быть особенно чувствительны к

ингибиторам АПФ; в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например пациенты с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии вследствие уменьшения ОЦК и снижения содержания натрия в крови.

Во время лечения препаратом Дилапрел® не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД.

В случае повторного развития выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Одновременное применение препарата Дилапрел® с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов ангиотензина II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией.

Одновременное применение препарата Дилапрел® с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (С_л креатинина менее 60 мл/мин) противопоказано.

Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались слу-

чаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отека в области лица (губы, веки) или языка, нарушении глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализованный в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы — нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0,3–0,5 мг или в/в капельное введение 0,1 мг адреналина (эпинефрин) (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (блокаторы гистаминовых H_1 - и H_2 -рецепторов), а в случае недостаточности инaktivаторов фермента C_1 -эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к адреналину (эпинефрин) ингибиторов фермента C_1 -эстеразы. Больной должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. Интестинальный ангионевротический отек диагностировали с помощью компьютерной томографии, УЗИ или при оперативном вмешательстве. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду перепончатокрылых

насекомых (пчелы, осы), и одновременный прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд перепончатокрылых насекомых (например пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмодифльтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например полиакрилонитрильные мембраны) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходимо определение общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Опыт клинического применения препарата Дилапрел® у детей и подростков до 18 лет недостаточен.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел® может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность. *Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел® (до 1 раза в месяц в первые 3–6 мес)*

Контроль функции почек. При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой сердечной недостаточностью и ХСН, нарушением функции почек, после трансплантации почки, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть показателем снижения функции почек).

Контроль содержания электролитов. Рекомендуется регулярный контроль содержания калия и натрия в плазме крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в плазме крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, ХСН.

Контроль показателей общего анализа крови. Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или получающих од-

новременно другие ЛС, способные изменять картину периферической крови (см. «Взаимодействие»). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у пациентов с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ. При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например лихорадка, увеличение лимфатических узлов, тонзиллит), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайшие петехии, красно-коричневые высыпания на коже и слизистых оболочках) необходимо также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) лечение препаратом Дилапрел® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения препаратом Дилапрел® необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, включая управление транспортными средствами, т.к. на фоне приема препарата Дилапрел® возможно появление головокружения, снижение скорости психомоторных реакций и внимания, особенно после приема первой дозы и при одновременном приеме диуретиков.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой, 7, 10 или 14 шт. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7

капс. или 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капс., или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капс. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ДОКСИ-ХЕМ (DOXI-HEM)

Кальция добезилат*..... 176

STADA CIS

(Россия)



капс. 500 мг, бл. 10, пач. картон. 3

Докси-Хем®

СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.

активное вещество:

кальция добезилат 500 мг
(в форме кальция добезилата моногидрата 521,51 мг)

вспомогательные вещества: кукурузный крахмал — 25,164 мг; магния стеарат — 8,326 мг

оболочка капсулы: корпус — титана диоксид (E171) — 0,864 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,144 мг; крышечка — краситель железа оксид черный (E172) — 0,192 мг, краситель индигокармин (E132) — 0,1728 мг, титана диоксид (E171) — 0,48 мг,

краситель железа оксид желтый (E172) — 0,576 мг, желатин — до 96 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы: твердые желатиновые №0, корпус — непрозрачный светло-желтого цвета, крышечка — непрозрачная темно-зеленого цвета. Содержимое капсул — порошок от белого до желтовато-белого цвета. Допускается наличие конгломератов, которые превращаются в сыпучий порошок при легком нажатии стеклянной палочки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ангиопротективное, антиагрегационное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ангиопротектор, снижает повышенную проницаемость сосудов, увеличивает резистентность стенок капилляров, улучшает микроциркуляцию и дренажную функцию лимфатических сосудов, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, повышает эластичность мембраны эритроцитов. Действие связано в определенной мере с увеличением активности кининов плазмы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается в ЖКТ. T_{max} в плазме крови — 6 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы составляет 20–25%. Практически не проникает через ГЭБ.

Выводится почками (около 50%) и через кишечник (около 50%) в основном в неизмененном виде в течение 24 ч, 10% — в виде метаболитов. $T_{1/2}$ — 5 ч. В очень малых количествах (0,4 мкг/мл после приема 1,5 г препарата) выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

- сосудистые поражения с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров (диабетическая ретинопатия и нефропатия) и другие микроангиопатии, связанные с различными сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями;

- венозная недостаточность различной степени выраженности и ее последствия (предварикозное состояние с явлениями отечности тканей, болями, парестезиями, застойным дерматозом; поверхностные флебиты, варикозное расширение вен, трофические язвы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к кальция добезилату или любому компоненту препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения);
- кровотечение из ЖКТ;
- заболевания почек и печени;
- геморрагии, вызванные антикоагулянтами;
- беременность (I триместр);
- детский возраст (до 13 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения у беременных и кормящих женщин не проведены. Применение препарата противопоказано в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности препарат назначают только по жизненным показаниям в случае, если ожидаемый эффект применения превосходит возможный риск для плода.

При назначении в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разжевывая, во время еды. Назначают по 500 мг 3 раза в день в течение 2–3 нед, затем дозу снижают до 500 мг 1 раз в день. При лечении ретинопатии и микроангиопатии назначают 500 мг 3 раза в день в течение 4–6 мес, затем суточную дозу снижают до 500 мг 1 раз в день. Курс лечения — от 3–4 нед до нескольких месяцев, в зависимости от терапевтического эффекта.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация побочных реакций по часто-

те развития: часто — 1–10%; нечасто — 0,1–1%; редко — 0,01–0,1%; очень редко, включая отдельные случаи — <0,01%.

Со стороны ЖКТ: редко — тошнота, диарея, рвота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко — аллергические реакции (зуд, сыпь).

Общие расстройства: редко — лихорадка, озноб.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко — артралгия.

Со стороны крови и лимфатической системы: в отдельных случаях — агранулоцитоз. Реакция обратима и исчезает после прекращения терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Случаи лекарственного взаимодействия кальция добезилата до настоящего времени не выявлены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не отмечались.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат можно назначать профилактически.

При появлении симптомов агранулоцитоза (повышение температуры, головная боль, озноб, слабость, боль при глотании, воспаление слизистой оболочки полости рта) следует немедленно обратиться к врачу и провести клинический анализ крови.

Кальция добезилат может оказывать влияние на результаты лабораторных анализов для определения уровня креатинина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат не оказывает неблагоприятное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 500 мг. В блистере из ПВХ/алюминия, 10 шт. 3 бл. в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДОСТИНЕКС® (DOSTINEX®)**Каберголин*** 171

Пфайзер ООО



табл. 0,5 мг,

фл. темн. стекл. 8, пач. картон. 1

Достинекс®

СОСТАВ**Таблетки** 1 табл.
активное вещество:каберголин 0,5 мг
вспомогательные вещества: лей-
цин — 3,6 мг; лактоза — 75,9 мг**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.**

Белые плоские продолговатые таблетки с маркировкой «Р» и «U», разделенные насечкой с одной стороны и «700» с короткими насечками сверху и снизу числа — с другой стороны.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гиперпролактинемическое.**ФАРМАКОДИНАМИКА.** Каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D_2 -дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с дозами для снижения уровня пролактина в сыво-

ротке каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D_2 -рецепторов. Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7–28 дней у здоровых добровольцев и пациенток с гиперпролактинемией и до 14–21 дня — у женщин в послеродовом периоде.

Каберголин обладает строго избирательным действием, не оказывает влияние на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Пролактинснижающее действие препарата является дозозависимым, как в отношении выраженности, так и длительности действия.

К фармакодинамическим воздействиям каберголина, не связанным с терапевтическим эффектом, относится только снижение АД. При однократном приеме препарата максимальный гипотензивный эффект отмечается в течение первых 6 ч и является дозозависимым.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Каберголин быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается через 0,5–4 ч, связь с белками плазмы крови составляет 41–42%. $T_{1/2}$ каберголина, оцениваемый по скорости выведения почками, составляет 63–68 ч у здоровых добровольцев и 79–115 ч у пациенток с гиперпролактинемией. Вследствие длительного $T_{1/2}$, C_{ss} достигается через 4 нед. Через 10 дней после приема препарата в моче и кале обнаруживаются соответственно около 18 и 72% от принятой дозы, причем доля неизмененного препарата в моче составляет 2–3%. Основным продуктом метаболизма каберголина, идентифицированным в моче, является 6-аллил-8В-карбокси-ерголин в концентрации до 4–6% от принятой дозы. Содержание в моче 3 дополнительных метаболитов не превышает 3% от принятой дозы. Установлено, что продукты метаболизма обладают значительно меньшим эффектом в отношении подав-

ления секреции пролактина по сравнению с каберголином.

Прием пищи не влияет на всасывание и распределение каберголина.

ПОКАЗАНИЯ

- предотвращение физиологической лактации после родов;
- подавление уже установившейся послеродовой лактации;
- лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею;
- пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы); идиопатическая гиперпролактинемия; синдром пустого турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также любым алкалоидам спорыньи;
- нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений или наличие таких состояний в анамнезе;
- при длительной терапии: анатомические признаки патологии клапанного аппарата сердца (такие как утолщение створки клапана, сужение просвета клапана, смешанная патология сужение и стеноз клапана), подтвержденные эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ), проведенным до начала терапии;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение у детей и подростков в возрасте до 16 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены).

С осторожностью

Как и другие производные спорыньи, Достинекс® следует назначать с осторожностью при следующих состояниях и/или заболеваниях: артериальная гипертензия, развившаяся на

фоне беременности, например преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия (Достинекс® назначается только в тех случаях, когда потенциальная польза от применения препарата значительно превышает возможный риск); тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно; пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения; тяжелая печеночная недостаточность (рекомендуется применение более низких доз); тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе); одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической артериальной гипотензии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Поскольку контролируемых клинических исследований с применением Достинекса® у беременных женщин не проводилось, назначение препарата во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости, с учетом соотношения польза/риск для женщины и плода.

Если беременность наступила на фоне лечения Достинексом®, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата, также учитывая соотношение польза/риск.

По имеющимся данным, применение препарата Достинекс® в дозе 0,5–2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровождалось увеличением частоты выкидышей, преждевременных родов, многоплодной беременности и врожденных пороков развития.

Сведений о выведении препарата с грудным молоком нет, однако при отсутствии эффекта применения Достинекса® для предотвращения или подавления лактации матерям следует отказаться от грудного вскармливания. При нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, Достинекс®

противопоказан пациенткам, планирующим грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 табл. по 0,5 мг), в первый день после родов.

Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 табл.) 2 раза в сутки через каждые 12 ч в течение двух дней (общая доза — 1 мг). С целью снижения риска ортостатической гипотензии у кормящих грудью матерей, однократная доза препарата Достинекс® не должна превышать 0,25 мг.

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 табл. по 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 табл. по 0,5 мг, например в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно — на 0,5 мг — с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу можно принимать однократно или разделить на 2 и более приемов в неделю. Разделение недельной дозы на несколько приемов рекомендуется при назначении препарата в дозе более 1 мг в неделю.

У пациентов с повышенной чувствительностью к дофаминергическим препаратам вероятность развития побочных явлений можно уменьшить, начав терапию препаратом Достинекс® в более низкой дозе (например по 0,25 мг 1 раз в неделю), с последующим постепенным ее увеличением до достижения терапевтической дозы. Для улучшения переносимости препарата при возникновении выраженных побочных явлений возможно временное снижение дозы, с по-

следующим более постепенным ее увеличением (например увеличение на 0,25 мг в неделю каждые 2 нед).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе клинических исследований с применением Достинекса® для предотвращения физиологической лактации (1 мг однократно) и для подавления лактации (по 0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) побочные действия отмечались приблизительно у 14% женщин. При применении Достинекса® в течение 6 мес в дозе 1–2 мг в неделю, разделенной на 2 приема, для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, частота побочных явлений составляла 68%. Побочные явления возникали, в основном, в течение первых 2 нед терапии и в большинстве случаев исчезали по мере продолжения терапии или через несколько дней после отмены Достинекса®. Побочные явления обычно были преходящими, по степени тяжести — слабо или умеренно выраженными и носили дозозависимый характер. По крайней мере однократно в ходе терапии тяжелые побочные явления отмечались у 14% пациентов; из-за побочных действий лечение было прекращено примерно у 3% пациентов.

Наиболее частые побочные действия представлены ниже.

Со стороны ССС: ощущение сердцебиения; редко — ортостатическая гипотензия (при длительном применении Достинекс® обычно оказывает гипотензивное действие); возможно бессимптомное снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов (сАД — не менее чем на 20 мм рт.ст., дАД — не менее чем 10 мм рт.ст.).

Со стороны нервной системы: головокружение/вертиго, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, депрессия, астения, парестезии, обморок, нервозность, тревога, бессонница, нарушение концентрации внимания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, боль в животе, запор, гастрит, диспепсия, сухость слизистой

оболочки полости рта, диарея, метеоризм, зубная боль, ощущение раздражения слизистой оболочки глотки.

Прочие: мастодиния, дисменорея, носовое кровотечение, ринит, приливы крови к коже лица, транзиторная гемипарезия, спазмы сосудов пальцев и судороги мышц нижних конечностей (как и другие производные спорыньи, Достинекс® может оказывать сосудосуживающее действие), нарушение зрения, гриппоподобные симптомы, недомогание, периорбитальные и периферические отеки, анорексия, акне, кожный зуд, боль в суставах.

При длительной терапии с применением препарата Достинекс® отклонение от нормы стандартных лабораторных показателей отмечалось редко; у женщин с аменореей наблюдалось снижение уровня гемоглобина в течение первых нескольких месяцев после восстановления менструации.

В постмаркетинговом исследовании зарегистрированы также следующие побочные действия, связанные с приемом каберголина: алоpecia, повышение активности КФК в крови, мании, диспноэ, отеки, фиброз, нарушения функции печени и отклонения показателей функции печени, реакции повышенной чувствительности, сыпь, респираторные нарушения, дыхательная недостаточность, вальвулопатия, патологическое пристрастие к азартным играм, гиперсексуальность, повышенное либидо, агрессивность, психотические расстройства, перикардит, приступы внезапного засыпания, снижение или увеличение массы тела, заложенность носа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Информация о взаимодействии каберголина и других алкалоидов спорыньи отсутствует, поэтому одновременное применение этих ЛС во время длительной терапии препаратом Достинекс® не рекомендуется.

Поскольку каберголин оказывает терапевтическое действие путем прямой стимуляции дофаминовых рецепторов, его нельзя назначать одно-

временно с препаратами, действующими как антагонисты дофамина (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены, метоклопрамид и др.), т.к. они могут ослабить действие каберголина, направленное на снижение концентрации пролактина.

Как и другие производные спорыньи, каберголин нельзя применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например эритромицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* развитие симптомов гиперстимуляции дофаминовых рецепторов — тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая артериальная гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

Лечение: проведение вспомогательных мероприятий, направленных на выведение препарата (промывание желудка) и при необходимости поддержание АД. Возможно назначение антагонистов дофамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед назначением препарата Достинекс® с целью лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, необходимо провести полное исследование функции гипофиза.

Кроме того, следует провести оценку состояния ССС, включая эхокардиограмму (ЭхоКГ) с целью выявления нарушений функции клапанного аппарата, протекающих бессимптомно.

Как и при применении других производных спорыньи, после длительного приема каберголина у пациентов наблюдались плевральный выпот/плевральный фиброз и вальвулопатия. В некоторых случаях пациенты получали предшествующую терапию эрготиновыми агонистами дофамина. Поэтому Достинекс® не следует применять у пациентов с имеющимися признаками и/или клиническими симптомами нарушения функции сердца или дыхания, связанными с фиброзными изме-

Д

нениями или с такими состояниями в анамнезе. Следует отменить прием препарата в случае обнаружения признаков появления или ухудшения регургитации крови, сужения просвета клапанов или утолщения створок клапанов (см. «Противопоказания»).

Было установлено, что скорость оседания эритроцитов возрастает при развитии плеврального выпота или фиброза. В случае обнаружения необъяснимого увеличения скорости оседания эритроцитов, рекомендуется выполнить рентгенографическое исследование грудной клетки. В постановке диагноза также может помочь исследование концентрации креатинина в плазме крови, оценка почечной функции. После прекращения приема препарата Достинекс® у пациентов с наличием плеврального выпота/плеврального фиброза или вальвулопатии отмечалось улучшение симптомов.

Неизвестно, может ли каберголин ухудшать состояние пациентов с признаками регургитации крови. Каберголин не следует применять при выявлении фиброзных поражений клапанного аппарата сердца (см. «Противопоказания»).

Фибротические нарушения могут развиваться бессимптомно. В связи с этим следует регулярно контролировать состояние пациентов, получающих длительную терапию каберголином и обращать особое внимание, на следующие симптомы:

- плевро-легочные нарушения: такие, как одышка, затруднение дыхания, непроходящий кашель или боль в грудной клетке;

- почечная недостаточность или обструкция сосудов мочеточников или органов брюшной полости, которые могут сопровождаться болью в боку или в области поясницы и отеками нижних конечностей, любые припухлости или болезненность при дотрагивании в области живота, что может свидетельствовать о развитии ретроперитонеального фиброза;

- перикардальный фиброз и фиброз створок клапанов сердца часто манифестируют сердечной недостаточностью. В связи с этим необходимо исключить фиброз створок клапанов сердца (и констриктивный перикардит) при появлении симптомов сердечной недостаточности.

Следует регулярно проводить мониторинг состояния пациента на предмет развития фибротических нарушений. Первый раз ЭхоКГ должна быть проведена через 3–6 мес после начала терапии. Затем данное исследование необходимо проводить в зависимости от клинической оценки состояния пациента, уделяя особое внимание симптомам, описанным выше, как минимум каждые 6–12 мес терапии.

Необходимость других методов мониторинга (например физикальное обследование, включая аускультацию сердца, рентгенографию, компьютерную томографию) оценивается индивидуально для каждого пациента.

При увеличении дозы пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью установления наименьшей эффективной дозы, обеспечивающей терапевтический эффект.

После того как будет подобран эффективный режим дозирования, рекомендуется проводить регулярное (1 раз в месяц) определение концентрации пролактина в сыворотке крови. Нормализация концентрации пролактина обычно наблюдается в течение 2–4 нед лечения.

После отмены препарата Достинекс® обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии, однако у некоторых пациенток отмечается стойкое подавление концентрации пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 мес после отмены препарата Достинекс®. Достинекс® восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Поскольку беременность может

наступить до восстановления менструации, рекомендуется проводить тесты на беременность не реже одного раза в 4 нед в течение периода аменореи, а после восстановления менструации — каждый раз, когда отмечается задержка менструации более чем на 3 дня.

Женщинам, желающим избежать беременности, следует использовать барьерные методы контрацепции во время лечения препаратом Достинекс®, а также после отмены препарата до повторения ановуляции. Женщины, у которых наступила беременность, должны находиться под наблюдением врача для своевременного выявления симптомов увеличения гипофиза, поскольку во время беременности возможно увеличение размеров уже существовавших опухолей гипофиза.

Достинекс® следует назначать в более низких дозах пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), которым показана длительная терапия препаратом.

При однократном применении таким пациентам дозы 1 мг отмечалось увеличение АУС по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с менее выраженной печеночной недостаточностью.

Применение каберголина вызывает сонливость. У пациентов с болезнью Паркинсона применение агонистов дофаминовых рецепторов может вызывать внезапное засыпание. В подобных случаях рекомендуется снизить дозу препарата Достинекс® или прекратить терапию.

Исследований по применению препарата у пациентов пожилого возраста с нарушениями, связанными с гиперпролактинемией, не проводилось. Безопасность и эффективность препарата у детей младше 16 лет не установлена.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациенты, принимающие препарат Достинекс®, должны воздер-

жаться от управления транспортными средствами и механизмами и другой потенциально опасной деятельности, требующей концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 0,5 мг. По 2 или по 8 табл. во флаконе темного стекла типа I, закрытом навинчивающейся алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой, содержащей подсушивающий агент и пористую бумагу на дне. 1 флакон помещен в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Дроспиренон + Эстрадиол* (Drospirenone + Estradiol*)

 *Синонимы*

Анжелик®: табл. п.п.о.
(Bayer Pharmaceuticals AG). 35
Анжелик® Микро: табл.
п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG). 44

Инсулин лизпро двухфазный (Insulin lispro biphasic)

 *Синонимы*

Хумалог® Микс 25: сусп.
для п/к введ. (Lilly). 328
Хумалог® Микс 50: сусп.
для п/к введ. (Lilly). 334

Инсулин лизпро* (Insulin lispro*)

 *Синонимы*

Хумалог®: р-р для в/в и
п/к введ. (Lilly). 321

Инсулин растворимый [человеческий генно- инженерный]* (Insulin soluble [human biosynthetic]*)

 *Синонимы*

Ринсулин® Р: р-р д/ин.
(ГЕРОФАРМ). 278

И

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]*
(*Insulin-isophan [human biosynthetic]**)

Синонимы

Ринсулин® НПХ: сусп.
для п/к введ. (ГЕРОФАРМ) 274

Ирбесартан* (Irbesartan*)

Синонимы

Апровель®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Сапофи-авентис груп»). 55

ЙОДБАЛАНС™
(**JODBALANCE™**)

Калия йодид 171

МЕРК СЕРОНО

СОСТАВ

★ Таблетки 1 табл.
активное вещество:
калия йодид 130,8 мкг
261,6 мкг
(соответствует 100 или 200 мкг
йода)

вспомогательные вещества: магния стеарат; МКЦ; кремния диоксид коллоидный; крахмал кукурузный; целлюлозы порошок; лактозы моногидрат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Йодбаланс®, 100 мкг: от

почти белого до желтовато-серого цвета круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне — гравировка «ЕМ 33».

Йодбаланс®, 200 мкг: от почти белого до желтовато-серого цвета круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На верхней стороне таблетки находится гравировка «ЕМ 70», на нижней — декоративная риска.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит йода.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Йод относится к жизненно важным микроэлементам. Без йода невозможно нормальное функционирование щитовидной железы, т.к. он является составной частью тироксина и трийодтиронина.



табл. 100 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Йодбаланс™



табл. 200 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Йодбаланс™

Тиреоидные гормоны участвуют в развитии всех органов и систем, в регуляции обменных процессов в организме: белковом, жировом, углеводном и энергетическом, они также регулируют деятельность головного мозга, нервной системы и CCC, половых и молочных желез, рост и развитие ребенка, формирование его интеллектуальных способностей. Особенно опасен дефицит йода для детей, подростков, беременных и кормящих женщин.

Йодбаланс®, являясь источником йода, восполняет его дефицит в организме, препятствует развитию йоддефицитных заболеваний, предотвращает развитие зоба, связанного с недостатком йода в пище; нормализует размер щитовидной железы у новорожденных, детей, подростков и взрослых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь препарат практически полностью всасывается в тонкой кишке. Средний V_d для здоровых людей составляет приблизительно 23 л (38% массы тела). Концентрация йода в плазме крови в норме составляет 0,001–0,005 мкг/мл. Накапливается в щитовидной железе, слюнных железах, молочных железах и тканях желудка. Концентрация в слюне, желудочном соке и грудном молоке приблизительно в 30 раз выше, чем в плазме крови. Выводится с мочой, концентрация йода в моче относительно креатинина (мкг/г) является индикатором его поступления в организм.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика йоддефицитных заболеваний, в т.ч. эндемического зоба (особенно у беременных и кормящих женщин);
- профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления или после завершения лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы;
- лечение диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей, подростков и взрослых пациентов молодого возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипертиреоз;
- субклинический гипертиреоз при приеме доз йода более 150 мкг в сутки;
- герпетический дерматит Дюринга;
- солитарные токсические аденомы щитовидной железы и функциональная автономия щитовидной железы (фокальная и диффузная), узловой токсический зоб (за исключением предоперационной терапии с целью блокады щитовидной железы);
- повышенная чувствительность к йоду.

Йодбаланс® не следует принимать при гипотиреозе, за исключением тех случаев, когда развитие последнего вызвано выраженным дефицитом йода.

Назначения препарата следует избегать при терапии радиоактивным йодом, при наличии или подозрении на рак щитовидной железы.

В связи с тем, что препарат содержит лактозы моногидрат, не рекомендуется его назначение пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания потребность в йоде повышается, поэтому особенно важным является применение препарата Йодбаланс® в достаточных дозах для обеспечения адекватного поступления йода в организм. Препарат проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Если кормящая женщина принимает Йодбаланс®, дополнительное назначение препарата младенцам, находящимся на грудном вскармливании, не требуется.

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только в рекомендуемых дозах.

При проведении терапии необходимо учитывать количество йода, поступающего с пищей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Взросль.*

При определении необходимой дозы препарата Йодбаланс® нужно учитывать региональные и индивидуальные особенности поступления йода с пищей. Особенно это является важным при назначении препарата новорожденным и детям до 4 лет.

Профилактика йоддефицитных заболеваний

Новорожденные и дети — 50–100 мкг йода в день (1/2–1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг).

Подростки и взрослые — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

При беременности и в период грудного вскармливания — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления или после завершения лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы

100–200 мкг йода ежедневно (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Лечение зутиреоидного зоба

Новорожденные и дети — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Подростки и взрослые пациенты молодого возраста — 200 мкг йода в день (2 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Суточную дозу препарата следует принимать в 1 прием, после еды, запивая достаточным количеством жидкости. При назначении препарата новорожденным и детям до 3 лет рекомендуется растворить таблетку в небольшом количестве (1 ст. лож-

ка) кипяченой воды комнатной температуры.

Применение препарата с профилактической целью проводится в течение, как правило, нескольких месяцев или лет, а часто — в течение всей жизни.

Для лечения зоба у новорожденных в большинстве случаев достаточно 2–4 нед; у детей, подростков и взрослых обычно требуется 6–12 мес или более. Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко могут встречаться аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Эффективность лечения антитиреоидными ЛС при одновременном приеме йода снижается.

Калия перхлорат подавляет поглощение йода щитовидной железой.

Прием высоких доз йода и одновременное назначение калийсберегающих диуретиков может привести к развитию гиперкалиемии.

Одновременное назначение йода в высоких дозах с препаратами лития способствует развитию зоба и гипотиреоза. Поглощение йода щитовидной железой и его метаболизм стимулируются ТТГ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при назначении препарата в дозе более 150 мкг/сут пациентам, имеющим в щитовидной железе очаги с функциональной автономией, возможно развитие йодиндуцированного гипертиреоза; при терапии высокими дозами йода (более 1000 мкг/сут) в отдельных случаях могут развиваться вызываемые йодом зоб и гипотиреоз.

Хроническая передозировка может привести к феномену «йодизма»: металлический вкус во рту, отек и воспаление слизистых (ринит, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит); угревая сыпь, дерматит, отек слюнных желез, повышение температуры тела, раздражительность.

Лечение: при хронической передозировке рекомендуется прекратить

применение препарата. При развитии йодиндуцированного гипертиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию антитиреоидными средствами. В особо тяжелых случаях необходимо проводить интенсивную терапию, плазмаферез или тиреоидэктомия.

При развитии гипотиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию йодсодержащими тиреоидными гормонами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует учитывать, что на фоне терапии препаратом у больных с почечной недостаточностью возможно развитие гиперкалиемии.

Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента гипертиреоза или узлового токсического зоба, а также наличие этих заболеваний в анамнезе.

При наличии предрасположенности к аутоиммунным тиреоидным заболеваниям возможно образование антител к тиреопероксидазе.

Насыщение щитовидной железы йодом может препятствовать аккумуляции радиоактивного йода, используемого в терапевтических или диагностических целях. В связи с этим не рекомендуется прием препарата перед проведением действий с использованием радиоактивного йода.

Йодбаланс® не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 100 мкг и 200 мкг. По 25 табл. в блистере ПВХ/фольга алюминиевая или полипропилен/фольга алюминиевая; по 2 или 4 блистера в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Каберголин*
(Cabergoline*)

Синонимы

Достинекс®: табл. (Пфайзер ООО) 162

Калия йодид
(Potassium iodide)

Синонимы

Йодбаланс™: табл. (МЕРК СЕРОНО) 168

КАЛЬЦЕМИН (CALCEMIN)

Bayer Consumer Care AG (Германия)



табл. п.п.о., фл. ПЭ 120,
пач. картон. 1
Кальцецин®

СОСТАВ

✱Таблетки, покрытые пленочной оболочкой... 1 табл.

активные вещества:

кальций (кальция цитрата тетрагидрат и кальция карбонат) 250 мг
витамин D₃ (колекальциферол) 50 МЕ
цинк (цинка оксид) 2 мг
медь (меди оксид) 0,5 мг
марганец (марганца сульфат) 0,5 мг
бор (натрия бората декагидрат) 50 мкг

вспомогательные вещества: сои полисахарид — 10 мг; натрия лаурилсульфат — 5 мг; кремния диоксид коллоидный — 3,9 мг; крас-

кармеллоза натрия 28 мг; МКЦ — 199,45 мг; стеариновая кислота — 35 мг; магния стеарат — 10 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 11,71 мг; триацетин — 2,53 мг; минеральное масло — 1,27 мг; натрия лаурилсульфат — 0,004 мг; титана диоксид — 7,03 мг; магния силикат — 5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки: двояковыпуклые овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит кальция, восполняющее дефицит витамина D, восполняющее дефицит макро- и микроэлементов, регулирующее кальций-фосфорный обмен.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат, содержащий кальций, витамин D₃, остеотропные минералы, регулирующие обмен кальция. Фармакологическое действие препарата определяется свойствами входящих в его состав ингредиентов.

Кальций участвует в формировании костной ткани, снижает резорбцию (рассасывание) и увеличивает плотность костной ткани, предупреждает заболевания опорно-двигательного аппарата, способствует укреплению костной системы и суставов.

Кальций цитрат обеспечивает усвоение кальция вне зависимости от функционального состояния ЖКТ, что применимо для лечения пациентов со сниженной секреторной функцией ЖКТ, а также на фоне лечения препаратами для снижения секреции; снижает уровень маркеров резорбции костной ткани, что свидетельствует о замедлении процессов разрушения костной ткани; регулирует уровень паратгормона, что приводит к улучшению регуляции кальциевого гомеостаза; не увеличивает содержание оксалатов и кальция в моче, следовательно, не вызывает риск образования камней

в почках; не блокирует усвоение железа, что снижает риск развития железодефицитной анемии.

Колекальциферол (витамин D₃) регулирует обмен кальция и фосфора в организме, участвует в формировании костного скелета, способствует сохранению структуры костей, усиливает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию фосфора в почечных канальцах.

Цинк способствует синтезу половых гормонов, что препятствует разрушению костной ткани.

Марганец участвует в образовании протеогликанов, что улучшает качество костной ткани и формирует протеиновый матрикс костной ткани.

Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, входящего в состав костной и соединительной ткани, что оказывает влияние на процессы образования костной массы.

Бор снижает избыточную активность паратгормона, улучшает абсорбцию кальция, уменьшает риск развития дефицита колекальциферола, способствует предотвращению остеопороза.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза;
- восполнение дефицита кальция и микроэлементов у подростков, женщин в период беременности и грудного вскармливания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- гиперкальциемия и гиперкальциурия;
- нефролитиаз;
- гипervитаминоз D₃;
- тяжелая почечная недостаточность;
- активная форма туберкулеза;
- декальцинирующие опухоли (миелома, костные метастазы, саркоидоз);
- детский возраст до 5 лет.

С осторожностью: доброкачественный гранулематоз; прием сердечных

гликозидов и тиазидных диуретиков; беременность; период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания прием препарата следует согласовать с врачом. Суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃, гиперкальциемия, развивающаяся на фоне передозировки в период беременности, может вызвать дефекты умственного и физического развития у плода. У кормящих женщин следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому необходимо контролировать поступление кальция и витамина D₃.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Дети от 5 до 12 лет — по 1 табл. 1 раз в день во время еды.

Взрослые и дети старше 12 лет — по 1 табл. 2 раза в день во время еды.

В период беременности и грудного вскармливания: с 20-й нед беременности и весь период грудного вскармливания — по 1 табл. 2 раза в день.

Минимальный курс приема препарата для лечения остеопороза в составе комплексной терапии для взрослых составляет 3 мес, более продолжительный курс — после консультации с врачом.

Минимальный курс приема препарата для профилактики остеопороза для взрослых составляет 1 мес, более продолжительный курс — после консультации с врачом.

Минимальный курс приема препарата для детей и взрослых при дефиците кальция и микроэлементов составляет 2–3 мес, более продолжительный курс — после консультации с врачом. Повторный курс приема препарата возможен через 1 мес после окончания лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор, гиперкальциемия и гиперкальциурия,

аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении препарата Кальцецин® с витамином А уменьшается токсичность витамина D₃. Фенитоин, барбитураты, ГКС уменьшают эффективность витамина D₃. Слабительные средства снижают абсорбцию витамина D₃. ГКС, гормональные противозачаточные средства для системного применения, левотироксин ухудшают всасывание ионов кальция.

При одновременном применении тетрациклинов интервал между приемами должен быть не менее 3 ч, бисфосфонатов и натрия фторида (нарушается их всасывание) — не менее 2 ч. При совместном применении препарата Кальцецин® с сердечными гликозидами повышается их токсичность (необходим контроль ЭКГ и клинического состояния), с тиазидными диуретиками — увеличивается риск развития гиперкальциемии, с фуросемидом и другими петлевыми диуретиками — увеличивается выведение кальция почками. Не следует применять Кальцецин® совместно с БКК.

Не рекомендуется одновременный прием препарата с антацидами, которые содержат алюминий, из-за снижения их эффективности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Гипервитаминоз D, гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Симптомы: снижение аппетита, жажда, полиурия, головокружение, обморочные состояния, запор, тошнота и рвота. При длительном применении избыточных доз — кальциноз сосудов и тканей. **Лечение:** необходимо уменьшить дозу или прекратить применение препарата. Следует вызвать рвоту, промыть желудок. Терапия симптоматическая.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Доза не должна превышать указанную в инструкции, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в

К

кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Во флаконе из ПЭВП с завинчивающейся крышкой из ПЭВП, опечатанной полимерной пленкой, 30, 60 или 120 шт. Горлышко флакона опечатано защитной упаковкой из фольги. 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КАЛЬЦЕМИН® АДВАНС (CALCEMIN ADVANCE)

Bayer Consumer Care AG (Германия)



табл. п.п.о., фл. ПЭ 120,
пач. картон. 1
Кальцецин® Адванс

СОСТАВ

✱Таблетки, покрытые пленочной оболочкой... 1 табл.

действующие вещества:

кальций (в виде кальция цитрата и кальция карбоната) 500 мг
витамин D₃ (колекальциферол)..... 200 МЕ

магний (в виде магния оксида) 40 мг
цинк (в виде цинка оксида)..... 7,5 мг
медь (в виде меди оксида) .. 1 мг
марганец (в виде марганца сульфата) 1,8 мг
бор (в виде натрия бората) 250 мкг

вспомогательные вещества: мальтодекстрин — 25 мг; МКЦ — 49,05 мг; кроскармеллоза натрия — 38 мг; кислота стеариновая — 16,3 мг; сои полисахарид — 15 мг; натрия лаурилсульфат — 5 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 26,328 мг; титана диоксид — 12,643 мг; магния силикат — 5 мг; триацетин — 5,689 мг; минеральное масло — 2,845 мг; алюминиевый лак на основе красителя «Красный очаровательный» («Красный №40») — 0,316 мг; алюминиевый лак на основе красителя «Солнечный закат» желтый («Желтый №6») — 0,079 мг; алюминиевый лак на основе красителя бриллиантовый голубой («Синий №1») — 0,04 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: двояковыпуклые, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит витамина D, восполняющее дефицит макро- и микроэлементов, регулирующее кальций-фосфорный обмен.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат, содержащий витамины, микро- и макроэлементы; действие обусловлено свойствами входящих в состав ингредиентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза: - у женщин в период менопаузы (естественная и хирургическая);

- у лиц, длительно принимающих ГКС и иммунодепрессанты;

- терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов;
- восполнение дефицита кальция и микроэлементов у подростков.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- аллергическая реакция на арахис и сою, т.к. в состав препарата входит соевый полисахарид;
- гипервитаминоз витамина D;
- гиперкальциемия и гиперкальциурия;
- тяжелая почечная недостаточность;
- мочекаменная болезнь;
- нефролитиаз;
- активная форма туберкулеза;
- саркоидоз;
- детский возраст (до 12 лет).

С осторожностью: период беременности и лактации; почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания прием препарата следует согласовать с врачом. Суточная доза для беременных не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃, т.к. гиперкальциемия, развивающаяся на фоне передозировки в период беременности, может вызвать дефекты умственного и физического развития ребенка.

У кормящих женщин следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты проникают в грудное молоко. Это следует учитывать при дополнительном назначении кальция и витамина D₃ ребенку.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, во время еды.

Комплексная терапия остеопороза: 1 табл. 2 раза в день.

Профилактика остеопороза: 1 табл. в день.

При применении препарата для профилактики и в комплексной терапии остеопороза длительность лечения определяется врачом индивидуально. Средняя продолжительность курса для профилактики — 2 мес; при лечении остеопороза — 3 мес.

Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов — 1 табл. в день; продолжительность лечения — 4–6 нед.

Восполнение дефицита кальция и микроэлементов у подростков с 12 лет: 1 табл. в день. Средняя продолжительность лечения — 4–6 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор, гиперкальциемия и гиперкальциурия, аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Гипервитаминоз D₃, гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Симптомы: жажда, полиурия, снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, головокружение, мышечная слабость, головная боль, обморочные состояния, кома, повышенная утомляемость, боли в костях, психические расстройства, нефрокальциноз, боль в животе, мочекаменная болезнь; в тяжелых случаях — сердечные аритмии. При длительном применении в дозах свыше 2500 мг кальция — повреждение почек, кальциноз мягких тканей.

Лечение: в случае обнаружения первых признаков передозировки необходимо уменьшить дозу или прекратить применение препарата, обратиться к врачу. В случае гиперкальциурии, превышающей 7,5 ммоль/сут (300 мг/сут), необходимо уменьшить дозу или прекратить прием препарата. Регидратация, назначение петлевых диуретиков (например фуросемид), ГКС, кальцитонина, бисфосфонатов; в тяжелых случаях — проведение гемодиализа. При случайной передози-

ровке следует вызвать рвоту, промыть желудок. Терапия симптоматическая.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Доза не должна превышать указанную в инструкции, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Отсутствуют данные о влиянии препарата на скорость психомоторных реакций при вождении автомобиля и работе с точными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Во флаконе из ПЭВП с завинчивающейся крышкой из ПЭВП, опечатанной полимерной пленкой, 30, 60 и 120 шт. Горлышко флакона опечатано защитной упаковкой из фольги. 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Без рецепта.

Кальция добезилат*
(*Calcium dobessilate**)

📁 *Синонимы*

Докси-Хем: капс. (STADA CIS) 160

КОКАРНИТ

World Medicine Limited
(Великобритания)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 амп.

активные вещества:

трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг
кокарбоксилаза 50 мг
цианокобаламин 0,5 мг
никотинамид 20 мг

вспомогательные вещества: глицин — 105,875 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,15 мг

растворитель, 1 амп.: лидокаина гидрохлорид — 10 мг; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированная масса розового цвета. Восстановленный раствор — прозрачный, розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов.

Трифосаденин является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы. Оказывает вазодилатирующее действие, в т.ч. на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. После парентерального введения проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты расщепления включаются в синтез АТФ. Под влиянием АТФ происходит снижение АД, расслабление гладкой



лиоф. д/р-ра для в/м введ.
187,125 мг, амп. темн. стекл. 3 мл
[с р-лем (лидокаина р-р 0,5%) амп.],
уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1

Кокарнит

мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов.

Кокарбоксилаза — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамин В₁₂). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин — ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а следовательно, ДНК и РНК). При недостаточности витамина в данной реакции его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевозависимые реакции метаболизма.

5-дезоксиаденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА — важной реакции метаболизма углеводов и липидов.

Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

Никотинамид — одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Трифосфаденин.* После парентерального введения проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез АТФ.

Кокарбоксилаза. Быстро абсорбиру-

ется после в/м введения. Проникает в большинство тканей организма. Подвергается метаболическому разложению. Продукты метаболизма выводятся преимущественно почками.

Цианокобаламин. В крови цианокобаламин связывается с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Депонируется преимущественно в печени. Связь с белками плазмы — 90%. Быстро и полно всасывается после в/м и п/к введения. S_{max} после в/м введения достигается через 1 ч.

Из печени выводится желчью в кишечник и снова всасывается в кровь. $T_{1/2}$ — 500 дней. Выводится при нормальной функции почек — 7–10% почками, около 50% кишечником. При сниженной функции почек 0–7% — почками, 70–100% — кишечником.

Проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко.

Никотинамид. Быстро распределяется во все ткани. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием никотинамида-N-метилникотинамида. Выводится почками. $T_{1/2}$ из плазмы составляет около 1,3 ч, стационарный V_d — около 60 л, общий клиренс — около 0,6 л/мин.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическое лечение диабетической полинейропатии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата или раствору; к раствору;
- сердечно-сосудистые заболевания: острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадиаритмий, АВ блокада II–III степени, хроническая сердечная недостаточность (III–IV степени по NYHA), кардиогенный шок и другие виды шоков, синдром пролонгации QT, тромбоэмболии, геморрагический инсульт;
- воспалительные заболевания легких, хронические обструктивные заболе-

- вания легких, бронхиальная астма;
- гиперкоагуляция (в т.ч. при острых тромбозах), эритремия, эритроцитоз;
 - язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
 - подагра;
 - гепатит, цирроз печени;
 - беременность;
 - период грудного вскармливания;
 - детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: стенокардия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Не рекомендуется применять препарат Кокарнит во время беременности. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание на время лечения препаратом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/м (в ягодичную мышцу). Препарат вводится глубоко.

В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с в/м введения 1 амп. (2 мл/сут) до снятия острых симптомов. Продолжительность применения — 9 дней.

После улучшения симптомов или в случаях умеренно выраженных симптомов полинейропатии: 1 амп. 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. Рекомендуемый курс лечения 3–9 инъекций, в зависимости от тяжести заболевания. Длительность лечения и проведение повторных курсов определяется врачом в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Дети. Данные по эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит у детей отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (более 1/10); часто (менее 1/10, но более 1/100); нечасто (менее 1/100, но более 1/1000); редко (менее 1/1000, но более 1/10000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные случаи; частота неизвестна.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции (кожная

сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке).

Со стороны нервной системы: в отдельных случаях — головокружение, головная боль, возбуждение, спутанность сознания.

Со стороны сердца: очень редко — тахикардия; в отдельных случаях — брадикардия, аритмия; частота неизвестна — боли в области сердца.

Со стороны сосудов: частота неизвестна — покраснение кожи лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, приливы.

Со стороны ЖКТ: в отдельных случаях — рвота, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — повышенное потоотделение, акне, зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень редко — судороги.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко — возникновение раздражения, боли и жжения в месте введения препарата, слабость. Если любые из указанных нежелательных реакций усугубились или появились любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

При развитии выраженных нежелательных реакций препарат отменяют.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. У пациентов, применяющих гипогликемические средства группы бигуанидов (метформин), из-за нарушения всасывания цианокобаламина из ЖКТ может наблюдаться снижение концентрации цианокобаламина в крови. С другими гипогликемическими средствами лекарственных взаимодействий не описано.

Цианокобаламин несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов, тиамина бромидом, пиридоксином, рибофлавином, фолиевой кислотой. Нельзя применять цианокобаламин одновременно с препаратами, повышающими свертываемость крови. Кроме того, следует избегать одновре-

менного применения цианкобаламина с хлорамфениколом. Аминогликозиды, салицилаты, противоэпилептические ЛС, колхицин, препараты калия снижают абсорбцию цианкобаламина.

При совместном применении препаратов, содержащих трифосаденин, с дипиридамолом усиливается действие дипиридамола, в частности вазодилатирующее. Дипиридамолом усиливает эффект трифосаденина.

Проявляется некоторый антагонизм при совместном применении препарата с производными пурина (кофеин, теofilлин).

Нельзя вводить одновременно с сердечными гликозидами в больших дозах, поскольку усиливается риск развития побочных реакций со стороны ССС.

При одновременном применении с ксантинола никотинатом снижается эффект препарата.

Никотинамид потенцирует действие седативных ЛС, транквилизаторов, а также гипотензивных средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы:

- трифосаденин (превышение максимальной суточной дозы — около 600 мг для взрослого человека) — головокружение, снижение АД, кратковременная потеря сознания, аритмия, АВ блокада II и III степени, асистолия, бронхоспазм, желудочковые нарушения, синусовая брадикардия и тахикардия;
- кокарбоксилаза (после введения дозы, превышающей рекомендованную более чем в 100 раз) — головная боль, спазм мышц, мышечная слабость, паралич, аритмия;
- цианкобаламин (после парентерального введения высокой дозы) — экземазные кожные нарушения и доброкачественная форма акне. Возможно развитие гиперкоагуляции, нарушение пуринового обмена;
- никотинамид (при применении больших доз) — гиперпигментация, желтуха, амблиопия, слабость, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При длитель-

ном применении отмечалось развитие стеатогепатоза, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, нарушение толерантности к глюкозе.

Лечение: немедленное прекращение введения препарата, симптоматическая терапия, в т.ч. десенсибилизирующая. Компоненты препарата Кокарнит имеют широкий терапевтический диапазон.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При усугублении симптомов заболевания либо отсутствии эффекта по прошествии 9 дней необходимо проведение коррекции курса лечения.

При применении препарата Кокарнит необходим надлежащий подбор дозы гипогликемического лекарственного препарата и адекватный контроль течения сахарного диабета.

Цвет приготовленного раствора должен быть розовым. Нельзя применять препарат, если цвет раствора изменился. Раствор необходимо применять сразу после его приготовления.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При возникновении побочных эффектов со стороны ЦНС (головокружение, спутанность сознания) рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения/в комплекте с растворителем. По 187,125 мг препарата в ампулах из темного стекла с одним или двумя кольцами надлома, объемом 3 мл. По 2 мл растворителя (0,5% раствор лидокаина гидрохлорида) в ампулах из темного стекла с кольцом надлома, объемом 2 мл.

3 амп. с препаратом в комплекте с 3 амп. растворителя в контурной ячейковой упаковке.

1 контурную ячейковую упаковку помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

К

КОМБИЛИПЕН (COMBILIPEN)

Фармстандарт ОАО (Россия)



р-р для в/м введ.,
амп. темн. стекл. 2 мл [с нож. амп.],
уп. контурн. яч. 5, 10, пач. картон. 1
Комбилипен®

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 2 мл

активные вещества:

тиамина гидрохлорид . . . 100 мг

пиридоксина гидрохлорид 100 мг

цианокобаламин 1 мг

лидокаина гидрохлорид . . . 20 мг

вспомогательные вещества: бензиловый спирт; натрия триполифосфат; калия гексацианоферрат; натрия гидроксид; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор: прозрачная розовато-красная жидкость со специфическим запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит витаминов группы В.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный поливитаминный препарат. Действие препарата определяется

свойствами витаминов, входящих в его состав. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервной системы и двигательного аппарата.

Тиамина гидрохлорид (витамин В₁) — участвует в проведении нервного импульса.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) — обладает жизненно важным влиянием на обмен белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Обеспечивает синаптическую передачу, процессы торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, участвует в синтезе катехоламинов.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) — участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина.

Лидокаин оказывает анестезирующее действие в месте инъекции, способствует всасыванию витаминов. Местноанестезирующее действие лидокаина обусловлено блокадой потенциалозависимых Na⁺-каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению болевых импульсов по нервным волокнам.

ПОКАЗАНИЯ. Применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний:

- невралгия тройничного нерва;
- неврит лицевого нерва;
- болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная невралгия, люмбоишиалгия, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника);

- полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелые и острые формы декомпенсированной сердечной недостаточности;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (в связи с отсутствием данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата не рекомендовано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/м, глубоко.

В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с введения 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем либо на прием внутрь, либо на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции. В отдельных случаях может возникнуть потливость, тахикардия, появляется угревая сыпь. Описаны кожные реакции в виде зуда, крапивницы; затрудненное дыхание, отек Квинке, анафилактический шок.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Витамин В₁ полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты, несовместим с окисляющими и редуцирующими веществами: хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, таниновой кислотой, железом-аммонийцитратом, а также фенобарбиталом натрия, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом.

Леводоба снижает эффект терапевтических доз витамина В₆.

Витамин В₁₂ несовместим с солями тяжелых металлов, аскорбиновой кислотой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головокружение, тошнота, рвота, зуд, крапивница; повышенное потоотделение, тахикардия.

Лечение: симптоматическое.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутримышечного введения.* В ампулах импортных из светозащитного стекла, 2 мл. 10 амп. вместе со скарификатором ампульным в коробке из картона. 5 или 10 амп. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или ПЭТ и фольги алюминиевой или без фольги. 1 или 2 контурные упаковки вместе со скарификатором ампульным в пачке из картона. При упаковке ампул с насечками, кольцами и точками разлома скарификатор ампульный не вкладывают.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

К

КОМБИЛИПЕН ТАБС

Фармстандарт ОАО (Россия)



*табл. п.п.о.,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2, 4*
Комбилипен® табс

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активные вещества:
бенфотиамин. 100 мг

пиридоксина гидрохлорид 100 мг
цианокобаламин 2 мкг
вспомогательные вещества

ядро: кармеллоза натрия — 4,533 мг; повидон К30 — 16,233 мг; МКЦ — 12,673 мг; тальк — 4,580 мг; кальция стеарат — 4,587 мг; полисорбат 80 — 0,66 мг; сахара — 206,732 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 3,512 мг; макрогол 4000 — 1,411 мг; повидон низкомолекулярный — 3,713 мг; титана диоксид — 3,511 мг; тальк — 1,353 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витаминов группы В.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный поливитаминный комплекс. Действие препарата определяется свойствами витаминов, входящих в его состав.

Бенфотиамин — жирорастворимая форма тиамина (витамин В₁) — участвует в проведении нервного импульса. Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) — участвует в обмене белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Обеспечивает синаптическую передачу, процессы торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, участвует в синтезе катехоламинов. Цианокобаламин (витамин В₁₂) — участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина.

ПОКАЗАНИЯ. Применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний:

- невралгия тройничного нерва;
 - неврит лицевого нерва;
 - болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная невралгия, люмбаго, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника);
 - полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная).
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
 - тяжелые и острые формы декомпенсированной сердечной недостаточности;
 - детский возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Комбилипен® табс содержит 100 мг витамина В₆, и поэтому в этих случаях препарат применять не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

Взрослым — по 1 табл. 1–3 раза в сутки. Продолжительность курса — по рекомендации врача. Не рекомендовано лечение высокими дозами препарата в течение более 4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (зуд, уртикарная сыпь), в отдельных случаях повышенное потоотделение, тошнота, тахикардия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Леводопа уменьшает эффект терапевтических доз витамина В₆.

Витамин В₁₂ несовместим с солями тяжелых металлов.

Этанол резко снижает всасывание тиамина.

Во время применения препарата не рекомендуется прием поливитаминных комплексов, включающих витамины группы В.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* усиление симптомов побочного действия препарата.

Лечение: назначение промывания желудка, активированного угля, симптоматическая терапия.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.* В контурной ячейковой упаковке, 15 шт. 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Левотироксин натрия* (Levothyroxine sodium*)

✎ *Синонимы*

Эутирокс®: табл. (МЕРК СЕРОНО)..... 350

Ликсисенатид* (Lixisenatide*)

✎ *Синонимы*

Ликсумия®: р-р для п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)..... 183

ЛИКСУМИЯ® (LYXUMIA)

Ликсисенатид*..... 183

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения

Компоненты	Раствор 0,05 мг/мл (10 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)
	Содержание в 1 мл	Содержание в 1 дозе	Содержание в 1 мл	Содержание в 1 дозе
Активное вещество				
Ликсисенатид, мг	0,05	0,01	0,1	0,02
Вспомогательные вещества				
Глицерол 85%, мг	18	3,6	18	3,6

Компоненты	Раствор 0,05 мг/мл (10 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)	Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)
Натрия ацетата тригидрат, мг	3,5	0,7	3,5	0,7
Метионин, мг	3	0,6	3	0,6
Метакрезол, мг	2,7	0,54	2,7	0,54
1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 4,5	до pH 4,5	до pH 4,5	до pH 4,5
Вода для инъекций	до 1 мл	до 0,2 мл	до 1 мл	до 0,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Ликсисенатид является сильным и селективным агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Рецептор ГПП-1 является мишенью для нативного ГПП-1, эндогенного гормона внутренней секреции, который потенцирует глюкозозависимую

Л



р-р для п/к введ. 0,05 мг/мл,
10 мкг/доза, картр. в шпр.-ручк.
3 мл, нач. картон. 1
Ликсумия®



секрецию инсулина бета-клетками панкреатических островков. Действие ликсисенатида связано с его специфическим взаимодействием с рецепторами ГПП-1, приводящим к увеличению внутриклеточного содержания цАМФ. Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками панкреатических островков в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина прекращается, что уменьшает риск развития гипогликемии. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию глюкагона, однако при этом сохраняется защитная реакция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию.

Показана тенденция к инсулинотропной активности ликсисенатида, включая увеличение биосинтеза инсулина и стимуляцию бета-клеток панкреатических островков у животных. Ликсисенатид замедляет опорожнение желудка, уменьшая за счет этого скорость повышения концентрации глюкозы в крови после приема пищи. Влияние на опорожнение желудка может также способствовать снижению массы тела.

Фармакодинамические эффекты

При введении 1 раз в сутки пациентам с сахарным диабетом типа 2 ликсисенатид улучшает гликемический контроль за счет быстро развивающегося после его введения и продолжительного снижения концентрации глюкозы в крови после еды и натощак. Этот эффект ликсисенатида на концентрацию глюкозы в крови после еды был подтвержден в 4-недельном исследовании, в котором проводилось сравнение применения ликсисенатида с применением лираглутида 1,8 мг 1 раз в сутки. Ликсисенатид в дозе 20 мкг 1 раз в сутки продемонстрировал большее снижение площади под кривой концентрации глюкозы в крови после стандартного приема пищи по сравнению с применением лираглутида 1,8 мг один раз в сутки: уменьшение по сравнению с исходным значением $AUC_{0-30-4:30 ч}$ для концентрации глюкозы в крови после стандартного приема пищи составляло: $-227,25$ ч·мг/дл ($-12,61$ ч·ммоль/л) в группе ликсисенатида и $-72,83$ ч·мг/дл ($-4,04$ ч·ммоль/л) в группе лираглутида.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние препарата Ликсумия® на гликемический контроль было изучено в 6 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях и одним рандомизированном, открытом, контролируемом активным препаратом (эксенатид) исследовании, в которые, в общей сложности, вошло 3825 пациентов с сахарным диабетом типа 2 (ликсисенатид применялся у 2445 пациентов (48,2% мужчин и 51,8% женщин). 768 пациентов (447 пациентов были рандомизированы для приема ликсисенатида) были ≥ 65 лет и 103 пациента (57 пациентов были рандомизированы для приема ликсисенатида) ≥ 75 лет. Завершенные клинические исследования III фазы показали, что 90% пациентов к концу 24-недельного периода лечения продолжали лечение препаратом

Ликсумия® в поддерживающей дозе 20 мкг 1 раз в сутки.

Влияние на гликемический контроль

При применении препарата Ликсумия® отмечено большее по сравнению с плацебо снижение показателя гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (независимо от сопутствующего лечения). Кроме этого, препарат Ликсумия® при однократном введении в течение суток показал не меньшее снижение показателя HbA_{1c} , чем эксенатид при двукратном введении в течение суток. Это влияние на снижение показателя HbA_{1c} сохранялось в долгосрочных исследованиях до 2 лет. Снижение показателя HbA_{1c} было достоверным при ежедневном однократном введении препарата Ликсумия®, как утром, так и вечером.

Добавление ликсисенатида к лечению пероральными гипогликемическими препаратами

Препарат Ликсумия® в сочетании с метформином, пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или комбинациями этих препаратов в конце 24-недельного периода лечения по сравнению с плацебо, показал клинически и статистически значимое снижение показателя HbA_{1c} , концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды (проба со стандартной пищевой нагрузкой).

Добавление ликсисенатида к монотерапии метформином

В плацебо-контролируемых исследованиях добавление ликсисенатида к метформину приводило к снижению показателя HbA_{1c} на 0,83 и 0,42% при добавлении плацебо. Процент пациентов, достигших снижения показателя HbA_{1c} до <7%, составлял 43% в группе ликсисенатида и 24% в группе плацебо. В контролируемом активным препаратом (эксенатид) исследовании в конце основного 24-недельного периода лечения однократное в течение суток введение препарата Ликсумия® показало не меньшее снижение пока-

зателя HbA_{1c} по сравнению с двукратным в течение суток введением эксенатида (соответственно на 0,79 и 0,96%); при этом наблюдался практически одинаковый процент пациентов, достигших снижения показателя HbA_{1c} до <7%: 48,5% в группе ликсисенатида и 49,8% в группе эксенатида.

Добавление ликсисенатида к лечению одним из пероральных гипогликемических препаратов группы сульфонилмочевины в монотерапии и в сочетании с метформином

Добавление ликсисенатида к лечению одним из пероральных гипогликемических препаратов группы сульфонилмочевины в монотерапии и сочетании с метформином приводило к снижению показателя HbA_{1c} на 0,85% по сравнению с таковым при добавлении плацебо, составляющим -0,1%. Процент пациентов, достигших снижения показателя HbA_{1c} до <7%, составлял 36,4% при добавлении ликсисенатида и 13,5% при добавлении плацебо.

Добавление ликсисенатида к комбинированной терапии, включающей базальный инсулин

Препарат Ликсумия® при его совместном применении с базальным инсулином в монотерапии или комбинацией базального инсулина с метформином, или комбинацией базального инсулина с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины вызывал статистически значимое снижение показателя HbA_{1c} и концентрации глюкозы через 2 ч после стандартного приема пищи по сравнению с плацебо. К концу основного 24-недельного периода лечения в группе препарата Ликсумия® по сравнению с группой плацебо наблюдалось большее снижение суточной дозы инсулина по сравнению с его дозами до добавления к лечению препарата Ликсумия®.

При добавлении ликсисенатида к лечению базальным инсулином в монотерапии или в комбинации с метформином наблюдалось снижение пока-

зателя HbA_{1c} на 0,74% против -0,38% при добавлении плацебо, а при добавлении ликсисенатида к лечению базальным инсулином в монотерапии или комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины наблюдалось снижение показателя HbA_{1c} на 0,77% против -0,11% при добавлении плацебо.

Влияние на концентрацию глюкозы в плазме крови натощак

В плацебо-контролируемых исследованиях средние значения снижения концентрации глюкозы в плазме крови натощак, достигаемого при лечении препаратом Ликсумия® к концу 24-недельного периода лечения, находились в диапазоне от -0,42 до -1,19 ммоль/л.

Влияние на постпрандиальную (после приема пищи) концентрацию глюкозы в крови

Лечение препаратом Ликсумия®, независимо от сопутствующей терапии, приводило к статистически превосходящему эффект плацебо снижению 2-часовой постпрандиальной (определяемой через 2 ч после стандартного приема пищи) концентрации глюкозы в крови. К концу 24-недельного периода лечения во всех исследованиях, в которых проводилось определение постпрандиальной концентрации глюкозы в крови, это снижение 2-часовой постпрандиальной концентрации глюкозы в крови находилось в диапазоне от -4,51 до -7,96 ммоль/л (по сравнению со значениями 2-часовой постпрандиальной концентрации глюкозы в крови до применения препарата Ликсумия®); у 26,2–46,8% пациентов наблюдались 2-часовые постпрандиальные концентрации глюкозы в крови ниже 7,8 ммоль/л.

Влияние на массу тела

Во всех контролируемых исследованиях лечение препаратом Ликсумия® в комбинации с метформином, базальным инсулином и/или пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины к концу основ-

ного 24-недельного периода лечения приводило к среднему снижению массы тела до -2,96 кг, которое сохранялось в долгосрочных исследованиях до 2 лет. Снижение массы тела не зависело от возникновения тошноты и рвоты.

Влияние на функцию бета-клеток панкреатических островков

Препарат Ликсумия® улучшает функцию бета-клеток панкреатических островков, определяемую с помощью гомеостатической модели для оценки функции бета-клеток (*НОМА-β, homeostatic model assessment*). У пациентов с сахарным диабетом типа 2 ($n=20$) после однократного введения препарата Ликсумия® было продемонстрировано восстановление первой фазы секреции инсулина и улучшение второй фазы секреции инсулина в ответ на в/в болюсное введение глюкозы.

Влияние на ЧСС

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы не наблюдалось увеличение средних значений ЧСС.

В 4-недельном клиническом исследовании по сравнению с лираглутидом в группе ликсисенатида (20 мкг 1 раз в сутки) ЧСС уменьшалось в среднем на 3,6 уд./мин, а в группе лираглутида (1,8 мг 1 раз в сутки) ЧСС уменьшалось на 5,3 уд./мин.

Влияние на АД

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы наблюдалось снижение средних значений сАД и дАД на 2,1 мм рт. ст. и 1,5 мм рт. ст. соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция.

После п/к введения ликсисенатида пациентам с сахарным диабетом типа 2 скорость его абсорбции является высокой и не зависит от введенной дозы. Независимо от дозы и того, вводился ли ликсисенатид однократно или ежедневно многократно, у пациентов с сахарным диабетом типа 2 медиана T_{max} ликсисенатида в крови составляет 1–3,5 ч. Отсутствуют клинически значимые различия в скорости абсорбции ликси-

сенатид, когда он вводится п/к в область живота, бедра или плеча.

Распределение. Ликсисенатид имеет умеренную степень связи с белками крови у человека (55%). Независимо от вводимой дозы, V_d после п/к введения ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом типа 2 составляет 90–140 л после однократного введения и 90–120 л при повторном введении (в состоянии достижения C_{ss} ликсисенатида в крови).

Метаболизм. Как пептид ликсисенатид выводится с помощью гломерулярной фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и метаболической деградацией, приводящей к образованию более мелких пептидов и аминокислот, которые повторно вовлекаются в белковый обмен.

Выведение. После повторного введения пациентам с сахарным диабетом типа 2 среднее значение $T_{1/2}$ обычно находилось в диапазоне 1,5–4,5 ч, и среднее значение клиренса находилось в диапазоне 20–67 л/ч (в состоянии достижения C_{ss} ликсисенатида в крови).

Особые группы пациентов

Половая принадлежность. По данным анализа популяционных фармакокинетических данных, половая принадлежность не влияет на фармакокинетику ликсисенатида.

Пациенты пожилого возраста. По данным анализа популяционных фармакокинетических показателей у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и анализа фармакокинетических исследований, проведенных у лиц пожилого возраста без сахарного диабета, возраст не оказывает клинически значимое воздействие на фармакокинетику ликсисенатида.

Этническая принадлежность. По данным фармакокинетических исследований, проведенных у лиц европеоидной расы, японцев и китайцев, этническая принадлежность не оказывает клинически значимый эффект на фармакокинетику ликсисенатида.

Печеночная недостаточность. Так как ликсисенатид выводится глав-

ным образом почками, не проводились никакие фармакокинетические исследования у пациентов с острым или хроническим нарушением функции печени. Не ожидается, что нарушение функции печени способно повлиять на фармакокинетику ликсисенатида.

Почечная недостаточность. Не наблюдались значимые различия в средних значениях клиренса, C_{max} в крови и AUC ликсисенатида при нормальной функции почек и почечной недостаточности легкой степени. При увеличении степени тяжести недостаточности средние значения C_{max} и AUC увеличивались.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 у взрослых для достижения гликемического контроля у пациентов, сахарный диабет которых не контролируется проводимой гипогликемической терапией.

Препарат Ликсумия® показан в комбинации со следующими пероральными гипогликемическими ЛС:

- метформин;
- пероральный гипогликемический препарат группы сульфонилмочевины;
- комбинация этих ЛС.

Препарат Ликсумия® показан в комбинации с базальным инсулином:

- в монотерапии;
- в комбинации с метформином;
- в комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз;
- тяжелые заболевания ЖКТ, включая гастропарез;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дети и подростки до 18 лет.

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Отсутствует достаточное количество данных по применению препарата Ликсумия® у беременных женщин. Исследования, проведенные у животных, продемонстрировали эмбрио- и фетотоксическое действие. Потенциальный риск применения препарата Ликсумия® во время беременности у человека неизвестен. Применение препарата Ликсумия® во время беременности противопоказано. Во время беременности рекомендуется применение инсулина. Если пациентка планирует беременность или у нее диагностирована беременность, лечение препаратом Ликсумия® следует прекратить.

Неизвестно, проникает ли ликсисенатид в грудное молоко. Применение препарата Ликсумия® противопоказано во время периода грудного вскармливания (в связи с отсутствием опыта применения).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в область бедра, брюшной стенки или плеча. Препарат Ликсумия® нельзя вводить *в/в* и *в/м*. Препарат Ликсумия® вводится 1 раз в сутки в пределах 1 ч до первого в течение дня приема пищи или в пределах 1 ч до вечернего приема пищи. В случае пропуска введения очередной дозы, ее следует ввести в пределах 1 ч до следующего приема пищи.

До использования шприц-ручка Ликсумия® должна храниться в холодильнике при температуре 2–8 °С в своей упаковке для того, чтобы защитить ее от воздействия света. После первого использования шприц-ручка Ликсумия® должна храниться при температуре не выше 30 °С. После каждого использования шприц-ручку Ликсумия® следует закрывать колпачком для того, чтобы защитить ее от воздействия света. Шприц-ручку Ликсумия® не следует хранить с присоединенной иглой. Не использовать шприц-ручку

Ликсумия®, если она была заморожена. Шприц-ручка Ликсумия® подлежит утилизации через 14 дней. Для более подробной информации по проведению инъекций с помощью шприц-ручки Ликсумия® см. **Описание шприц-ручек Ликсумия® и инструкция по их использованию.**

Начальная доза составляет 10 мкг препарата Ликсумия® один раз в сутки в течение 14 дней. Затем доза препарата Ликсумия® должна быть увеличена до 20 мкг 1 раз в сутки. Эта доза является поддерживающей. Когда препарат Ликсумия® добавляется к уже проводимой терапии метформином, прием метформина может быть продолжен без изменения его дозы. Когда препарат Ликсумия® добавляется к уже проводимой терапии пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или комбинацией перорального гипогликемического препарата группы сульфонилмочевины и базального инсулина, для уменьшения риска развития гипогликемии можно рассмотреть вопрос о снижении дозы перорального гипогликемического препарата группы сульфонилмочевины или базального инсулина (см. «Особые указания»). Применение препарата Ликсумия® не требует специального мониторинга концентрации глюкозы в крови. Однако при применении его в комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или базальным инсулином может потребоваться мониторинг концентрации глюкозы в крови или самоконтроль (контроль самим пациентом) концентрации глюкозы в крови для коррекции дозы перорального гипогликемического препарата группы сульфонилмочевины или базального инсулина.

Особые группы пациентов

Дети и подростки моложе 18 лет. В настоящее время безопасность и эффективность применения препарата Ликсумия® у пациентов моложе 18 лет не изучена.

Лица пожилого возраста. Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста пациента.

Печеночная недостаточность. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность. Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой почечной недостаточностью (С1 креатинина 50–80 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (С1 креатинина 30–50 мл/мин). Отсутствует терапевтический опыт применения препарата Ликсумия® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина менее 30 мл/мин) или с терминальной стадией почечной недостаточности, в связи с чем применение препарата Ликсумия® у этой группы пациентов противопоказано.

Описание шприц-ручек Ликсумия® и инструкция по их использованию

Перед использованием шприц-ручки Ликсумия® необходимо внимательно прочесть инструкцию и получить у лечащего врача информацию по правильной технике проведения инъекции. Если пациент не способен самостоятельно полностью следовать инструкции (например наличие серьезных проблем со зрением), следует использовать шприц-ручку только в том случае, если у пациента есть возможность воспользоваться помощью человека, который способен следовать инструкциям.

Препарат Ликсумия® выпускается в виде предварительно заполненных шприц-ручек для инъекций, в каждой из которых содержится 14 доз. Выпускается 2 вида шприц-ручек Ликсумия®, которые окрашены в разные цвета и имеют разный тактильный элемент на кнопке введения дозы и колпачке шприц-ручки: шприц-ручка с разовой дозой 20 мкг ликсисенатида в 0,2 мл имеет бордовый цвет и тактильный элемент в виде кругов, а шприц-ручка с разовой дозой 10 мкг ликсисенатида в 0,2 мл имеет зеленый цвет и тактильный элемент в виде линий.

С шприц-ручкой Ликсумия® необходимо использовать одноразовые иглы для шприц-ручек с просветом 29–32 G. Черный поршень будет продвигаться по дозировочной шкале после каждой инъекции.

Важные рекомендации:

- вводить только по 1 дозе в сутки;
- шприц-ручка предназначена для использования только одним человеком. Не следует использовать ее вместе с кем-либо;
- если пациенту делает инъекцию другой человек, следует соблюдать особую осторожность для того, чтобы избежать случайного повреждения иглой, что может привести к передаче инфекций, передающихся через кровь;
- необходимо всегда проверять маркировку на шприц-ручке, ее цвет и тактильный элемент на колпачке и кнопке введения дозы, чтобы удостовериться, что шприц-ручка с нужной дозой и у нее не истек срок годности;
- каждая шприц-ручка Ликсумия® содержит 14 соответствующих доз. Нет необходимости набора требуемой дозы;
- необходимо проверить внешний вид резервуара с препаратом Ликсумия®. Жидкость должна быть прозрачной, бесцветной и не содержать механические включения. В противном случае не следует использовать эту шприц-ручку;
- всегда использовать новую стерильную иглу для каждой инъекции. Это поможет избежать контаминации и закупорки иглы;
- всегда иметь запасную шприц-ручку Ликсумия® на случай, если один экземпляр шприц-ручки потеряется или повредится;
- не пытаться извлечь жидкость из резервуара шприц-ручки Ликсумия® с помощью шприца;
- после первой активации шприц-ручки Ликсумия® она может использоваться в течение 14 дней;
- необходимо активировать шприц-ручку Ликсумия® перед использованием в первый раз, чтобы удостовериться в том, что она работает

правильно и доза для первой инъекции является правильной;

- когда активируется шприц-ручка Ликсумия® первый раз, не следует вводить раствор. Вместо этого для сбора выделяющегося при активации шприц-ручки Ликсумия® избытка раствора использовать подходящий контейнер (бумажный стаканчик или ткань);

- перед первым использованием каждой новой шприц-ручки Ликсумия® процесс активации должен проводиться только однократно;

- не повторять процесс активации перед каждой инъекцией, в противном случае пациент не получит все 14 доз из шприц-ручки Ликсумия®.

Активация шприц-ручки Ликсумия®
Неактивированная шприц-ручка — с оранжевым окном; активированная (готовая для проведения инъекций) — с белым.

Этап 1. Снятие колпачка и проверка шприц-ручки:

- проверить, является ли активационное окно оранжевым;

- проверить раствор. Он должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать механические включения. В противном случае не следует использовать эту шприц-ручку. В новой шприц-ручке черный поршень не должен быть виден на дозировочной шкале.

Этап 2. Присоединение иглы и удаление колпачков иглы:

- протереть пробку (на конце картриджа) ватным тампоном, смоченным спиртом;

- удалить защитную пленку с наружного колпачка иглы;

- расположить на одной линии иглу и шприц-ручку и держать их прямо при плотном закреплении иглы на шприц-ручке;

- соблюдать осторожность, чтобы не уколоться открытой иглой;

- снять наружный колпачок иглы и хранить его для того, чтобы позднее удалить иглу;

- снять внутренний колпачок и выбросить его.

Этап 3. Оттягивание кнопки введения дозы и проверка стрелки:

- проверить, чтобы стрелка указывала на кнопку введения дозы;

- полностью оттянуть кнопку введения дозы;

- стрелка должна поменять свое направление и стать направленной на иглу;

- проверить, чтобы стрелка указывала на иглу.

Этап 4. Нажатие и удерживание кнопки введения дозы для активации шприц-ручки:

- направить иглу в подходящий контейнер (например бумажный стаканчик или ткань), в который будет выпущен избыточный раствор для дальнейшего уничтожения;

- нажать на кнопку введения дозы до упора;

- можно почувствовать и услышать щелчок;

- удерживать кнопку введения дозы в нажатом состоянии и медленно считать до пяти для того, чтобы вытекли последние капли.

Этап 5. Проверка активации шприц-ручки:

- убедиться, что черный поршень продвинулся к пунктирной линии;

- удостовериться, что стрелка указывает на кнопку введения дозы;

- удостовериться, что активационное окно изменилось на белое;

- если этого не происходит, данную шприц-ручку использовать не следует;

- не повторять активацию для данной шприц-ручки;

- перейти к **этапу С** для введения первой дозы;

- нет необходимости заменять иглу между активацией и первой инъекцией;

- если пациенту был случайно введен препарат до активации шприц-ручки, не следует исправлять эту ошибку путем введения второй инъекции. Необходимо связаться с лечащим врачом для получения рекомендаций по контролю концентрации глюкозы в крови.

Ежедневное использование шприц-ручки
Переходить к этому разделу только

тогда, когда активационное окно является белым.

Каждый день вводить только одну дозу.
Этап А. Снятие колпачка и проверка шприц-ручки:

- проверить внешний вид раствора в резервуаре шприц-ручки. Она должна быть прозрачной, бесцветной и не содержать механических включений. В противном случае не следует использовать эту шприц-ручку;
- проверить количество доз в шприц-ручке по указанию черного поршня;
- проверить маркировку, цвет и тактильные элементы шприц-ручки, чтобы удостовериться в использовании правильного препарата;
- удостовериться, что активационное окно является белым. Если оно оранжевое, то перейти к активации шприц-ручки Ликсумия®.

Этап В. Присоединение новой иглы и удаление колпачков иглы:

- протереть резиновую герметизирующую пробочку (на конце картриджа) ватным тампоном, смоченным спиртом;
- удалить защитную пленку с наружного колпачка иглы;
- расположить на одной линии иглу и шприц-ручку и держать их прямо во время закрепления иглы на шприц-ручке;
- соблюдать осторожность, чтобы не уколоться открытой иглой;
- снять наружный колпачок иглы и хранить его для того, чтобы позднее удалить иглу;
- снять внутренний колпачок и выбросить его;
- всегда использовать новую стерильную иглу для каждой инъекции.

Этап С. Оттягивание кнопки введения дозы и проверка направления стрелки:

- удостовериться, что стрелка направлена в сторону кнопки введения дозы;
- до упора оттянуть кнопку введения дозы;
- удостовериться, что стрелка изменила свое направление и направлена в сторону иглы;

- шприц-ручка готова для проведения инъекции.

Этап D. Нажатие на кнопку введения дозы и удержание ее в этом положении для того, чтобы ввести дозу:

- собрать кожу в складку и ввести иглу;
- препарат Ликсумия® может вводиться п/к в любую из областей, которые находятся на бедре, животе и плече;
- нажать на кнопку введения дозы до упора;
- можно почувствовать или услышать щелчок;
- удерживать кнопку введения дозы в нажатом состоянии и медленно считать до пяти, чтобы получить полную дозу;
- доза введена. Каждый день вводить только 1 дозу.

Примечание: маленькие воздушные пузырьки в резервуаре являются нормальным явлением. Они не повлияют на величину введенной дозы и не причинят вред.

Возникновение ощущения препятствия во время всего процесса надавливания на кнопку введения дозы может быть связано с закупоркой иглы или ее ненадлежащим подсоединением. Следует извлечь иглу из кожи и удалить ее из шприц-ручки, подсоединить новую иглу и попробовать ввести препарат снова. Если и после этого жидкость не вытекает наружу, то это говорит о том, что шприц-ручка Ликсумия® испорчена, и ее использовать нельзя.

Этап E. Проверка продвижения поршня:

- черный поршень должен продвигаться по шкале доз (например до 13 инъекций).

Этап F. Удаление и выбрасывание иглы после каждой инъекции:

- положить наружный колпачок иглы на плоскую поверхность;
- ввести иглу в наружный колпачок иглы;
- установить наружный колпачок иглы на прежнее место;

- надавить на наружный колпачок, чтобы выкрутить иглу из шприц-ручки;
- поместить иглу в резистентный к проколам контейнер или уничтожить ее в соответствии с указаниями врача;
- закрыть шприц-ручку колпачком.

Повторять все этапы раздела *Ежедневное использование шприц-ручки* для проведения следующих ежедневных инъекций.

Через 14 дней после активации выбросить шприц-ручку, даже если в ней осталось некоторое количество препарата.

Хранение

Общая информация:

- хранить шприц-ручку Ликсумия® в безопасном месте, недоступном для детей;
- защищать шприц-ручку от пыли и загрязнений;
- надевать колпачок шприц-ручки после каждого использования с целью защиты содержимого картриджа от воздействия света;
- активировать новую шприц-ручку непосредственно перед ее использованием в первый раз.

До активации: хранить неиспользованные шприц-ручки в холодильнике (при температуре 2–8 °C; 36–46 °F). Не замораживать шприц-ручки Ликсумия® и не использовать шприц-ручки Ликсумия®, если они были заморожены.

После активации:

- хранить шприц-ручку Ликсумия® при температуре не выше 30 °C;
- не хранить шприц-ручку с присоединенной иглой;
- после активации шприц-ручка Ликсумия® может использоваться в течение 14 дней. Следует выбросить использованную шприц-ручку Ликсумия® через 14 дней, даже если в ней остается некоторое количество препарата;
- закрывать шприц-ручку колпачком шприц-ручки после каждого использования с целью защиты содержимого картриджа от воздействия света.

Уход за шприц-ручкой

- следует осторожно обращаться со шприц-ручкой Ликсумия®;

- можно очищать наружную поверхность шприц-ручки Ликсумия®, протирая ее влажной тряпочкой;
- не замачивать, не мыть и не смазывать шприц-ручку Ликсумия®, т.к. это может повредить ее;
- при подозрении, что шприц-ручка может быть повреждена, не использовать ее. Получить новую шприц-ручку. Не пытаться самостоятельно чинить шприц-ручку.

Утилизация

После введения 14 доз шприц-ручка Ликсумия® является пустой и не будет больше работать. Необходимо безопасно уничтожить шприц-ручку после того, как из нее будет введено 14 доз.

Шприц-ручка Ликсумия® пуста, если черный поршень достиг нулевой отметки на шкале доз. Кнопка введения дозы не может быть оттянута, когда шприц-ручка пуста.

Следует надеть колпачок на шприц-ручку Ликсумия® перед тем, как выбросить ее в отходы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$, $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$, $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$; очень редко — $< 0,01\%$.

В 8 крупных плацебо-контролируемых и контролируемых активным препаратом клинических исследованиях III фазы более 2600 пациентов получали препарат Ликсумия® в монотерапии или комбинации с метформином, пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины (в сочетании с метформином или без сочетания с метформином) или базальным инсулином (в сочетании с метформином или без сочетания с метформином, или в сочетании с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины, или без сочетания с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины). Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в клинических исследованиях,

были тошнота и рвота. Эти реакции были, главным образом, слабовыраженными и преходящими. Ниже представлены НР, сообщения о которых поступали из плацебо-контролируемых и контролируемых активным препаратом клинических исследований III фазы, которые за весь период лечения (включая период, превышающий основной 24-недельный период лечения в исследованиях, в которых лечение проводилось в общей сложности ≥ 76 нед) возникали с частотой $>5\%$ (если их частота была выше у пациентов, принимавших препарат Ликсумия®, по сравнению с пациентами, принимавшими все другие препараты сравнения, включая плацебо); а также с частотой $\geq 1\%$ у пациентов в группе препарата Ликсумия®, если их частота более чем в 2 раза превышала частоту возникновения этой НР у пациентов, получавших любой из препаратов сравнения (включая плацебо).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — грипп, инфекции верхних отделов дыхательных путей.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия, протекающая с клинической симптоматикой (когда препарат Ликсумия® применяется в комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины и/или базальным инсулином).

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея; часто — диспепсия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — боли в спине.

Гипогликемия

У пациентов, получающих препарат Ликсумия® в монотерапии или комбинации с метформином, гипогликемия с клиническими проявлениями развивалась часто, а ее частота у пациентов, которым вводился препарат Ликсумия®, была подобной таковой

при введении плацебо во время всего периода лечения.

У пациентов, которым вводился препарат Ликсумия® в сочетании с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или базальным инсулином, частота развития гипогликемии, протекающей с клинической симптоматикой, была очень частой.

Во время всего периода лечения препаратом Ликсумия® частота возникновения протекающей с клинической симптоматикой гипогликемии была незначительно выше, чем при применении плацебо, когда препарат Ликсумия® применялся в комбинации:

- с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины и метформином;

- с монотерапией базальным инсулином;

- с комбинацией базального инсулина и метформина.

За время всего периода лечения, когда препарат Ликсумия® применялся в сочетании с монотерапией пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины, гипогликемия с клиническими проявлениями возникала у 22,7% пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия®, и у 15,2% у пациентов, получавших плацебо. Когда препарат Ликсумия® применялся в тройной комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины и базальным инсулином, гипогликемия с клиническими проявлениями возникала у 47,2% пациентов, получавших лечение лисксенатидом, и у 21,6% пациентов, получавших плацебо.

В целом за весь период приема препарата в контролируемых клинических исследованиях III фазы частота возникновения тяжелой гипогликемии с клиническими проявлениями соответствовала градации «нечасто» (у 0,4% у пациентов, получавших препарат Ликсумия®, и 0,2% у пациентов, получавших плацебо).

Со стороны ЖКТ

Тошнота и рвота были наиболее часто встречающимися НР, о которых сообщалось в течение основного 24-недельного периода лечения. Частота возникновения тошноты была выше у пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия® (26,1%), чем у пациентов, получавших плацебо (6,2%). Частота возникновения рвоты также была выше у пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия® (10,5%), чем у пациентов, получавших плацебо (1,8%). Эти НР были главным образом слабовыраженными и преходящими и возникали в течение первых 3 нед после начала лечения. В течение последующих недель они постепенно уменьшались.

У пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия®, частота возникновения тошноты была ниже (24,5%), чем у пациентов, получавших лечение эксенатидом 2 раза в сутки (35,1%), а частота других НР со стороны ЖКТ в обеих группах лечения была одинаковой.

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения в течение 24-недельного периода лечения наблюдались у 3,9% пациентов, получавших препарат Ликсумия®, в то время как у пациентов, получавших плацебо, они наблюдались с частотой 1,4%. Большинство реакций были слабовыраженными по интенсивности и обычно не приводили к прекращению лечения.

Иммуногенность

В связи с потенциально иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих белки или пептиды, после лечения препаратом Ликсумия® у пациентов возможно образование антител к ликсисенатиду. В конце 24-недельного периода лечения в плацебо-контролируемых исследованиях у 69,4% пациентов, получавших лечение ликсисенатидом, имелись положительные результаты исследования на наличие антител к ликсисенатиду. Однако изменение показателя $\text{HbA}_{1\text{C}}$ по сравнению с таковым до применения ликсисенатидом было одинаковым, вне зависимости

от положительного или отрицательного результата анализа на наличие антител к ликсисенатиду. Из получавших лечение ликсисенатидом пациентов, у которых определялся показатель $\text{HbA}_{1\text{C}}$, у 79,3% имелся отрицательный результат анализа на наличие антител к ликсисенатиду или титр антител к ликсисенатиду был ниже нижней границы возможности его количественного определения, а у остальных 20,7% пациентов имелись количественно определяемые титры антител к ликсисенатиду.

Не наблюдались какие-либо различия в общем профиле безопасности у пациентов в зависимости от статуса антител к ликсисенатиду, за исключением увеличения частоты реакций в месте введения у антителопозитивных пациентов. Большинство реакций в месте введения были слабовыраженными, независимо от наличия или отсутствия антител к ликсисенатиду.

Отсутствовала перекрестная иммунологическая реактивность с нативным глюкагоном или эндогенным ГПП-1.

Аллергические реакции

Аллергические реакции, возможно связанные с применением ликсисенатидом (такие как анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивница), в течение основного 24-недельного периода лечения, наблюдались у 0,4% пациентов, получавших препарат Ликсумия®, по сравнению с менее чем 0,1% пациентов в группе плацебо.

Преждевременное прекращение применения препарата

Частота прекращения лечения препаратом из-за возникновения НР составляла 7,4% в группе препарата Ликсумия® и 3,2% в группе плацебо. Наиболее частыми НР, приводящими к отмене лечения в группе препарата Ликсумия®, были тошнота (3,1%) и рвота (1,2%).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ликсисенатид является пептидом и не метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома P450. В *in vitro* исследова-

ниях, проведенных у человека, ликсисенатид не нарушал активность протестированных изоферментов цитохрома P450 или транспортеров.

Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может повлиять на скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Для принимаемых внутрь лекарственных препаратов, эффективность которых особенно зависит от пороговых концентраций, пациентам следует рекомендовать принимать эти лекарственные препараты как минимум за 1 ч до или спустя 11 ч после инъекции ликсисенатида.

Парацетамол

После однократного приема парацетамола в дозе 1000 мг, AUC и $T_{1/2}$ парацетамола не изменялись, независимо от времени его приема (до или после инъекции ликсисенатида). При приеме через 1 или 4 ч после инъекции 10 мг ликсисенатида $C_{\max}$ парацетамола снижалась на 29 и 31% соответственно, а медиана $T_{\max}$ увеличивалось на 4,5 и 2 ч соответственно. Исходя из этих данных, не требуется коррекция дозы парацетамола при его применении совместно с ликсисенатидом.

Пероральные контрацептивные ЛС

После однократного приема внутрь перорального контрацептивного лекарственного препарата (этинилэстрадиол 0,03 мг/левоноргестрел 0,15 мг) за 1 ч до или спустя 11 ч после п/к инъекции ликсисенатида $C_{\max}$, AUC, $T_{1/2}$ и $T_{\max}$ этинилэстрадиола и левоноргестрела не изменялись. Прием внутрь этинилэстрадиола и левоноргестрела через 1 или 4 ч после п/к инъекции ликсисенатида не оказывал влияние на их AUC и $T_{1/2}$, в то время как $C_{\max}$ этинилэстрадиола снижалась на 52% (при приеме через 1 ч) и 39% (при приеме через 4 ч), а $C_{\max}$ левоноргестрела снижалась на 46% (при приеме через 1 ч) и 20% (при приеме через 4 ч), а также медиана $T_{\max}$ увеличивалась на 2–4 ч. Сниже-

ние $C_{\max}$ имеет ограниченное клиническое значение, и не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивных препаратов.

Аторвастатин

При одновременном применении утором ликсисенатида и аторвастатина в дозе 40 мг системная экспозиция аторвастатина не изменялась, его $C_{\max}$ незначительно снижалась, а $T_{\max}$ увеличивалось на 1,5–4 ч.

Если аторвастатин принимался вечером, а ликсисенатид утром, то не наблюдалось увеличение $T_{\max}$, но AUC и $C_{\max}$ увеличивались на 27 и 66% соответственно. Эти изменения не были клинически значимыми, и поэтому не требуется коррекция дозы аторвастатина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Варфарин

После одновременного применения варфарина 25 мг и ликсисенатида не наблюдалось влияние на AUC или МНО, в то время как $T_{\max}$ увеличивалось до 7 ч. Исходя из этих данных, не требуется коррекция дозы варфарина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Дигоксин

После одновременного применения ликсисенатида и дигоксина в дозе 0,25 мг AUC дигоксина не изменялась, $T_{\max}$ увеличивалось на 1,5 ч и $C_{\max}$ уменьшалось на 26%. Исходя из этих данных, не требуется коррекция дозы дигоксина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Рамиприл

После одновременного применения ликсисенатида и рамиприла в дозе 5 мг в течение 7 дней AUC рамиприла увеличивалась на 21%, в то время как $C_{\max}$ снижалась на 63%. AUC и $C_{\max}$ активного метаболита (рамиприлат) не изменялись. $T_{\max}$ рамиприла и рамиприлата увеличивалось приблизительно на 2,5 ч. Исходя из этих данных, не требуется коррекция дозы рамиприла при его совместном применении с ликсисенатидом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* во время 13-недельного клинического исследования пациентам с сахарным диабетом типа 2 вводились дозы ликсисенатида до 30 мкг 2 раза в сутки. Эти дозы хорошо переносились, наблюдалось только увеличение частоты возникновения нарушений со стороны ЖКТ.

Лечение: в зависимости от клинических проявлений и симптомов у пациента, следует проводить соответствующую поддерживающую терапию, а доза препарата Ликсумия® должна быть снижена до предписанной.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Применение при сахарном диабете типа 1*

Отсутствует терапевтический опыт применения препарата Ликсумия® у пациентов с сахарным диабетом типа 1, и его применение у таких пациентов противопоказано. Применение препарата Ликсумия® при диабетическом кетоацидозе противопоказано.

Риск панкреатита

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 ассоциировалось с риском развития острого панкреатита. Характерным симптомом острого панкреатита являются длительно сохраняющиеся сильные боли в животе. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить лечение препаратом Ликсумия®; при подтверждении диагноза острого панкреатита возобновлять лечение препаратом Ликсумия® нельзя. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Применение при тяжелом гастропарезе

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 может ассоциироваться с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ. Применение препарата Ликсумия® у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, включая гастропарез, до настоящего времени не изучалось, и поэтому у таких пациентов применение препарата Ликсумия® противопоказано.

Риск развития гипогликемии

Пациенты, получающие лечение пре-

паратом Ликсумия® в сочетании с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или комбинацией базального инсулина и перорального гипогликемического препарата группы сульфонилмочевины, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. Для уменьшения риска развития гипогликемии может быть рассмотрен вопрос о снижении дозы перорального гипогликемического препарата группы сульфонилмочевины или базального инсулина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не проводились исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. При применении препарата в комбинации с пероральным гипогликемическим препаратом группы сульфонилмочевины или базальным инсулином пациенты должны быть информированы о необходимости соблюдения мер предосторожности для предупреждения возникновения гипогликемии во время управления транспортными средствами или при занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 0,1 мг/мл (20 мкг/доза).* В картридже из бесцветного стекла (тип I), 3 мл. Картридж укупорен с одной стороны пробкой (ламинат из синтетической изопреновой резины и бромбутиловой резины), обжатой алюминиевым колпачком, с другой стороны закрыт притертым поршнем из бромбутиловой резины. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку.

Для раствора 0,05 мг/мл (10 мкг/доза): по 1 шприц-ручке в картонной пачке, снабженной фиксатором.

Для раствора 0,1 мг/мл (20 мкг/доза): по 1, 2 или 6 шприц-ручек в картонной пачке, снабженной фиксатором.

Комплект: по 1 шприц-ручке с раствором 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 1 шприц-ручке с раствором 0,1 мг/мл (20 мкг/доза) в картонной пачке, снабженной фиксатором.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ЛОЗАП (LOZAP)

Лозартан* 208

ООО «Зентива Фарма», группа компаний Санофи



табл. п.п.о. 50 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
или 9 П N015897/01
Лозап®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

лозартан калия ... 12,5/50/100 мг

вспомогательные вещества

ядро: МКЦ — 52,5/80/160 мг;
маннитол — 25/50/100 мг; кроссповидон — 5/10/20 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 1/2/4 мг; тальк — 2/4/8 мг; магния стеарат — 2/4/8 мг
оболочка пленочная: сепифилм 752 (белый) (гипромеллоза, МКЦ, макрогола 2000 стеарат, ти-

тана диоксид) — 4,95/7,9/13,8 мг;
макрогол 6000 — 0,05/0,1/0,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Таблетки 12,5 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 50 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

Таблетки 100 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также основным патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Ангиотензин II избирательно связывается с АТ₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (гладкомышечные ткани сосудов, надпочечники, почки и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона.

Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан — высокоэффективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип АТ₁). Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174), как *in vitro* так и *in vivo*, блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно связывается с АТ₁-рецепторами и не связывается, не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции ССС. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (кининаза II), который способствует деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-рецепторов, в част-

Л

ности усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина, или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

Лозартан подавляет повышение САД и ДАД, наблюдающееся при введении ангиотензина II. В момент достижения $C_{\max}$ лозартана в плазме крови после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект подавляется приблизительно на 85%, а через 24 ч после однократного и многократного приемов — на 26–39%.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензин-II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с артериальной гипертензией лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови. В момент достижения $C_{\max}$ лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 нед). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови проявлялись через 2 и 6 нед терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 сут.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) — фермент, который инактивирует брадикинин.

Исследование, в котором сравнивались эффекты 20 и 100 мг лозартана с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангио-

тензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что обусловлено специфическим механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность ответа на брадикинин, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. В связи с тем что лозартан и его активный метаболит являются АРАII, оба они вносят вклад в антигипертензивный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при первичном прохождении через печень, в результате чего образуются активный карбоксилированный метаболит и неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33%. Средние $C_{\max}$ лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3–4 ч соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение. Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) более чем на 99%. V_d лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через ГЭБ.

Метаболизм. Примерно 14% дозы лозартана, введенного в/в или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь и в/в введения лозартана, меченного ^{14}C , радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в

ней лозартана и его активного метаболита. Низкое превращение лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у 1% изученных пациентов. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в т.ч. 2 основных, образующихся в результате гидроксирования бутиловой боковой цепи, и 1 второстепенный — N-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение. Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% дозы — в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ приблизительно 2 и 6–9 ч соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме. Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и почками.

После приема внутрь лозартана, меченного ^{14}C , у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале; после в/в введения лозартана, меченного ^{14}C , у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.

Пол. Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с артериальной гипертензией по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

Нарушения функции печени. При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза больше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Нарушения функции почек. Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с Cl креатинина выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. При сравнении AUC лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией и находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было примерно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- диабетическая нефропатия при гиперкреатининемии и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина >300 мг/г) у пациентов

с сахарным диабетом типа 2 и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной стадии хронической почечной недостаточности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (С1 креатинина менее 60 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью — опыт применения отсутствует);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артериальная гипотензия; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; гиперкалиемия, возраст старше 75 лет; применение у представителей негроидной расы; сниженный ОЦК, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; почечная/печеночная недостаточность; состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный и митральный стеноз; ангионевротический отек в анамнезе; первичный гиперальдостеронизм; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Лозап® в I триместре беременности не реко-

мендуется; во II и III триместрах — противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в I триместре беременности недостаточно убедительны, однако полностью риск для плода все же нельзя исключить. Несмотря на то что контролируемых эпидемиологических исследований с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II не проводилось, для данного класса препаратов могут быть характерны аналогичные риски. За исключением случаев, когда продолжение лечения с применением АРАП считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует переводить на другие виды гипотензивной терапии, безопасность которых подтверждена результатами клинических исследований. При подтверждении факта беременности лечение препаратом Лозап® следует немедленно прекратить и при необходимости назначить другое лечение. Известно, что применение АРАП во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на организм плода (снижение функции почек, развитие олигогидрамниона, замедление ossификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если по каким-то причинам женщины принимала препарат Лозап® во II триместре или на более поздних сроках беременности, рекомендуется проведение УЗИ плода для контроля функции почек и состояния костей черепа.

Дети, чьи матери принимали препарат Лозап® во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением педиатра из-за риска развития артериальной гипотензии. Неизвестно, выделяется ли лозартан в грудное молоко. Поскольку никакой информации о применении лозартана в период кормления грудью не получено, от назначения препарата Лозап® кормящим женщинам следует воздержаться, отдавая предпочтение альтер-

нативным видам лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка. При необходимости применения в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, вне зависимости от приема пищи. Препарат Лозап® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Артериальная гипертензия. Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозап® 1 раз в день. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3–6 нед после начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы — 100 мг препарата Лозап® 1 раз в сутки.

У пациентов со сниженным ОЦК (например при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу препарата Лозап® следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (1/2 табл. по 50 мг, таблетка имеет риск).

Нет необходимости в подборе начальной дозировки у пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе.

Пациентам с заболеваниями печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата.

Как правило, пациентам старше 75 лет лечение препаратом Лозап® рекомендуется начинать с дозы 25 мг/сут (1/2 табл. по 50 мг, таблетка имеет риск), однако обычно коррекцию дозы при назначении препарата пациентам пожилого возраста проводить необязательно.

ХСН. Начальная доза препарата Лозап® для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с 7-недельным интервалом (т.е. 12,5; 25; 50; 100 мг/сут, и только по этому показанию возможно увеличе-

ние до максимальной суточной дозы — 150 мг 1 раз в сутки), в зависимости от индивидуальной переносимости.

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Лозап® до максимальной суточной — 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и протеинурией. Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется увеличить дозу препарата Лозап® до максимальной суточной — 100 мг 1 раз в сутки, с учетом степени снижения АД. Препарат Лозап® может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретики, БКК α - и β -адреноблокаторы, гипотензивные средства центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, глитазоны и ингибиторы α -глюкозидазы).

Применение в педиатрии. Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата. При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1% (4,1 против 2,4%). Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее чем у 1% пациентов.

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей гра-

дации (классификация ВОЗ): очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редкие, включая отдельные сообщения — от $< 1/10000$; неизвестной частоты (при невозможности оценки по имеющимся данным).

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боли в спине, инфекции мочевых путей и гриппоподобные симптомы.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: как следствие ингибирования РААС у пациентов из группы риска отмечались нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение препарата Лозап® с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом противопоказано. Следует исключить применение препарата Лозап® с алискиреном у пациентов с почечной недостаточностью (СГ креатинина < 60 мл/мин).

Может назначаться с другими гипотензивными средствами. Взаимно усиливает эффект β -адреноблокаторов и симпатолитиков. Совместное применение лозартана с диуретиками оказывает аддитивный эффект.

Сочетанное применение с другими препаратами, способными вызывать развитие артериальной гипотензии как нежелательной реакции (например трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенobarбиталом, кетоконазолом, эритромицином.

Лозартан преимущественно метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450 с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты. В клиническом исследовании было показано, что флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) уменьшает образование активного метаболита примерно на 50%. Установлено, что сочетанное применение лозартана с рифампицином (индуктор метаболических ферментов) приводит к увеличению концентрации активного метаболита на 40% в плазме крови. Клиническое значение данного эффекта остается неясным.

При сочетанном назначении препарата с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9) изменение концентрации метаболита не отмечалось.

Опыт применения других ЛС, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон и его производное эплеренон; триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями соли, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (например гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии. Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при совместном применении с НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2.

Как и в случае с ингибиторами АПФ, совместный прием лозартана и НПВС может привести к повышению риска нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность и гиперкалиемию, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Эту комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты, получающие совместное лечение лозартаном и НПВС, должны получать адекватное количество жидкости и находиться под наблюдением врача с одновременным контролем показателей функции почек.

Назначение сочетанной терапии ингибитором АПФ с АРАП должно ограничиваться исключительными случаями по индивидуальным показаниям и проводиться на фоне строгого мониторинга функции почек. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней двойная блокада РААС связана с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением ингибиторов РААС по отдельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* данные о передозировке лозартана у человека немногочисленны. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основным проявлением передозировки может быть головокружение, тахикардия (может развиться брадикардия вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции) и клинически выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и коллапсу.

Лечение: при развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину, ноги приподнять. При необходимости следует увеличить ОЦК, например путем в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гиперчувствительность.* Пациенты с отеком Квинке в анамнезе (отек лица, губ, глотки и/или языка) должны находиться под строгим наблюдением.

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса. Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями, особенно после приема первой дозы или после повышения дозы, может возникать у пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией в результате приема диуретиков в высоких дозах, диеты с низким содержанием поваренной соли, диареи или рвоты. Необходимо либо проводить коррекцию этих состояний до назначения препарата Лозап®, либо применять начальные дозы препарата.

Водно-электролитные нарушения. Водно-электролитные нарушения характерны для пациентов с нарушением функции почек в сочетании с сахарным диабетом или без него и требуют коррекции. В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 с нефропатией, частота гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше, чем в группе плацебо. Это указывает на необходимость постоянного контроля содержания калия в плазме крови и показателей С₁ креатинина — особенно строгого наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и С₁ креатинина от 30 до 50 мл/мин. Назначение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих солезаменителей одновременно с препаратом Лозап® не рекомендуется.

Нарушение функции печени. С учетом данных о фармакокинетике, указывающих на значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, пациентам с нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать препарат в более низких дозах. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. С учетом этого, препарат Лозап® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Таблица

**Распространенность побочных реакций по результатам
платцебо-контролируемых клинических исследований
и пострегистрационного наблюдения**

Побочная реакция	Распространенность побочных реакций по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 с нарушением функции почек	Пострегистрационное наблюдение
Со стороны крови и лимфатической системы					
анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
Со стороны иммунной системы					
аллергические реакции, анафилактические реакции, отек Квинке ¹ , васкулит ²					редко
Нарушения психики					
депрессия					частота неизвестна
Со стороны нервной системы					
головокружение	часто	часто	часто	часто	
сонливость	нечасто				
головная боль	нечасто		нечасто		
нарушение сна	нечасто				
парестезия			редко		
мигрень					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					
вертиго	нечасто	часто			
шум в ушах					частота неизвестна
Со стороны сердца					
ощущение сердцебиения	нечасто				
стенокардия	нечасто				
обмороки			редко		
мерцательная аритмия			редко		
острое нарушение мозгового кровообращения			редко		

Побочная реакция	Распространенность побочных реакций по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 с нарушением функции почек	Пострегистрационное наблюдение
Со стороны сосудов					
(ортостатическая)	нечасто		часто	часто	
выраженное снижение АД (включая дозозависимые ортостатические эффекты) [†]					
Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения					
одышка			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
Со стороны ЖКТ					
боли в животе	нечасто				
кишечная непроходимость	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
Со стороны печени и желчевыводящих путей					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редко
нарушения функции печени					частота неизвестна
Со стороны кожи и подкожных тканей					
крапивница			нечасто		частота неизвестна
кожный зуд			нечасто		частота неизвестна
сыпь	нечасто		нечасто		частота неизвестна
фотосенсибилизация					частота неизвестна
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна
спазм мышц			нечасто		
Со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			часто		

Побочная реакция	Распространенность побочных реакций по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 с нарушением функции почек	
почечная недостаточность			часто		
Со стороны половых органов и молочных желез					
эректильная дисфункция/импотенция					частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	
слабость	нечасто	часто	нечасто	часто	
отеки	нечасто				частота неизвестна
недомогание					частота неизвестна
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований					
гиперкалиемия	часто		нечасто ⁴	часто ⁵	
повышение активности АЛТ ⁶	редко				
повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			часто		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				часто	

¹ Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых пациентов отек Квинке отмечался ранее, в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

² Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

³ Особенно у пациентов с гиповолемией, например с тяжелой сердечной недостаточностью или получающих диуретики в высоких дозах.

⁴ Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 вместо 50 мг.

⁵ В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 и нефропатией, гиперкалиемия >5,5 ммоль/л развилась у 9,9% пациентов, получавших лозартан в таблетках, и у 3,4% пациентов, получавших плацебо.

⁶ Обычно проходит после отмены лечения.

Нарушение функции почек. В результате ингибирования РААС на фоне лечения отмечаются случаи нарушения функции почек, вплоть до почечной недостаточности (в частности это характерно для пациентов, у которых функция почек зависит от РААС, например при тяжелой сердечной недостаточности и уже имеющейся почечной недостаточ-

ности). Как и при назначении других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки отмечается повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови. Эти изменения могут исчезать при отмене лечения. Следует соблюдать осторож-

ность при назначении препарата Лозап® пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

ИБС и цереброваскулярные заболевания. Как при применении любых гипотензивных препаратов, слишком резкое снижение АД у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или ишемическому инсульту.

Сердечная недостаточность. У пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без нее, как при применении других лекарственных препаратов, действующих на РААС, существует риск развития тяжелой артериальной гипотонии и острой почечной недостаточности. Опыта применения лозартана при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью у пациентов с тяжелой ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и угрожающими жизни аритмиями, практически нет. С учетом этого, при назначении лозартана данным категориям пациентов следует соблюдать осторожность.

Совместное применение с ингибиторами АПФ при ХСН. При применении препарата Лозап® в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемия (см. «Побочные действия»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ. При проведении гемодиализа возрастает чувствительность АД к действию антагонистов АТ₁-рецепторов в результате снижения ОЦК и активации РААС. Необходимо корректировать дозу препарата Лозап® под тщательным контролем АД у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пересадка почки. Данные о применении препарата Лозап® у пациентов,

недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Общая анестезия. У пациентов, получающих АРА II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах, может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады РААС. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей в/в введения жидкости и/или вазопressорных препаратов.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. При применении препарата Лозап®, как и других вазодилаторов, у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим препарат Лозап® не рекомендуется назначать таким пациентам.

Пожилые пациенты. Как правило, пациентам старше 75 лет лечение препаратом Лозап® рекомендуется начинать с дозы 25 мг/сут.

Другие особые указания и меры предосторожности. Как показывает клинический опыт применения ингибиторов АПФ, лозартана и других антагонистов АТ₁-рецепторов, данные препараты менее эффективно снижают АД у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие низкой активности ренина у пациентов этой расы.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Не изучалось. При вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомо-

торных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение, сонливость и обморочные состояния.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 50 мг, 100 мг. По 10 или 15 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/А1 или А1/А1. По 2, 4 или 6 бл. (15 табл.) или по 3, 6 или 9 бл. (10 табл.) помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Лозартан* (Losartan*)

☞ *Синонимы*

Лозап: табл. п.п.о. (Зентива Фарма) 197
Лориста®: табл. п.п.о. (KRKA) 208

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

Лозартан* 208

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

лозартан калия 12,5 мг
25 мг
50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: цел-
лактоза (смесь лактозы моногид-
рата и целлюлозы); крахмал
прежелатинизированный; крах-
мал кукурузный; МКЦ; кремния
диоксид коллоидный безводный;
магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза;
талк; пропиленгликоль; краситель
хинолиновый желтый (Е104) — то-
лько для таблеток по 12,5 и 25 мг;
титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Таблетки 12,5 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, с фаской.

Таблетки 25 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с риской на одной стороне и фаской.

Таблетки 50 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне, с фаской.

Таблетки 100 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** Гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT₁) для приема внутрь, небелковой природы.

In vivo и *in vitro* лозартан и его биологически активный карбоксильный метаболит (EXP-3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II на AT₁-рецепторы независимо от пути его синтеза: приводит к повышению активности ренина плазмы крови, снижает концентрацию альдостерона в плазме крови и др. Лозартан косвенно вызывает активацию AT₂-рецепторов за счет повышения уровня ангиотензина II.



Лозартан не подавляет активность кининазы II — фермента, который участвует в метаболизме брадикинина.

Снижает ОПСС, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прием лозартана 1 раз в сутки приводит к статистически значимому снижению САД и ДАД. Лозартан равномерно контролирует давление на протяжении суток, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественному циркадному ритму. Снижение АД в конце действия дозы препарата составляло примерно 70–80% от эффекта на пике действия препарата, через 5–6 ч после приема. Синдром отмены не наблюдается; также лозартан не оказывает клинически значимое влияние на ЧСС.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов (младше 65 лет).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лозартан хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень, образуя активный метаболит (EXP-3174) с карбоксиловой кислотой и другие неактивные метаболиты. Биодоступность составляет примерно 33%. Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации. $T_{\max}$ — 1 ч после приема внутрь, а его активного метаболита (EXP-3174) — 3–4 ч.

Более 99% лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. V_d лозартана равен 34 л. Очень плохо проникает через ГЭБ.

Лозартан метаболизируется с образованием активного (EXP-3174) метаболита (14%) и неактивных, включая 2

основных метаболита, образующихся путем гидроксирования бутильной группы цепи, и менее значимый метаболит — N-2-тетразол глюкуроид.

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 10 мл/с (600 мл/мин) и 0,83 мл/с (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 1,23 мл/с (74 мл/мин) и 0,43 мл/с (26 мл/мин). $T_{1/2}$ лозартана и активного метаболита составляет 2 ч и 6–9 ч соответственно. Выводится преимущественно с желчью — 58%, почками — 35%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией с целью снижения протеинурии, уменьшения прогрессирования поражения почек, снижения риска развития терминальной стадии (предотвращение необходимости проведения диализа, вероятности увеличения уровня креатинина в сыворотке крови) или наступления смерти.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лозартану или к другим компонентам препарата;
- артериальная гипотензия;
- гиперкалиемия;
- дегидратация;
- беременность;
- период лактации;
- непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность, сниженный ОЦК, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Данных по применению лозартана при беременности нет. Почечная перфузия у плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме лозартана во II и III триместрах. При установлении беременности терапия лозартаном должна быть немедленно прекращена.

Нет данных о выделении лозартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии лозартаном с учетом ее важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, вне зависимости от приема пищи.

Кратность приема — 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия: средняя суточная доза составляет 50 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3–6 нед терапии. У некоторых пациентов можно достичь более выраженного эффекта путем увеличения дозы препарата до 100 мг/сут в 2 или в 1 прием.

На фоне приема больших доз диуретиков рекомендуется начинать терапию Лориста® с 25 мг/сут в 1 прием. У пациентов пожилого возраста, а также у больных с нарушениями функции почек, включая пациентов на гемодиализе, не требуется коррекции начальной дозы.

Не требуется корректировать дозу пациентам преклонного возраста или больным с нарушенной функцией почек, включая пациентов, находящихся

ся на гемодиализе.

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы препарата.

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза составляет 12,5 мг/сут в 1 прием. Для того, чтобы достичь обычной поддерживающей дозы в 50 мг/сут, дозу препарата необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в одну неделю (например, 12,5; 25 или 50 мг при однократном приеме в сутки). Лориста® обычно назначается в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами.

Доза препарата должна увеличиваться по следующей схеме:

1-я нед (1–7-й день) — по 1 табл. 12,5 мг/сут.

2-я нед (8–14-й день) — по 1 табл. 25 мг/сут.

3-я нед (15–21-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

4-я нед (22–28-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лориста® до 100 мг/сут.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. Доза препарата может быть увеличена до 100 мг/сут с учетом снижения АД.

Применение в педиатрии. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В большинстве случаев Лориста® хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый и преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Со стороны системы крови: нечасто — анемия, болезнь Шенлейна-Геноха.

Аллергические реакции: менее 1% — крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки).

Со стороны ЦНС и органов чувств: с частотой 1% и более — головокружение, астения, головная боль, утомляемость, бессонница; менее 1% — беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройство памяти, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, мигрень, тремор, атаксия, депрессия, синкопе, звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит.

Со стороны ССС: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), сердцебиение, тахи- или брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: с частотой менее 1% — императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, снижение либидо, импотенция.

Со стороны дыхательной системы: с частотой 1% и более — заложенность носа, кашель*, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, диспноэ, бронхит, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны пищеварительного тракта: с частотой 1% и более — тошнота, диарея*, диспептические явления*, боль в животе; менее 1% — анорексия, сухость во рту, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: с частотой менее 1% — сухость кожи, эритема, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: с частотой 1% и более — судороги, миалгия*, боль в спине, грудной клетке, ногах; менее 1% — артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Лабораторные показатели: гиперкалиемию; нечасто — умеренное повы-

шение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови; очень редко — повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия.

Прочие: подагра.

Значком «*» помечены побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не отмечено каких-либо клинически значимых лекарственных взаимодействий с гидрохлоротиазидом, дигоксинном, прямыми антикоагулянтами, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. Во время одновременного приема с рифампицином и флуконазолом было отмечено снижение уровня активного метаболита лозартана калия. Клинические последствия этого явления не известны.

Одновременный прием с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактон, триамтерен, амилорид) и препаратами калия повышает риск гиперкалиемии.

При совместном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, возможно снижение эффекта гипотензивных средств.

Если лозартан назначается одновременно с тиазидными диуретиками, снижение АД носит аддитивный характер. Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (диуретиков, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия; как результат парасимпатической (вагусной) стимуляции может развиваться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов со сниженным ОЦК (например, при терапии большими дозами диуретиков) может развиваться симптоматическая ар-

териальная гипотензия. До начала приема лозартана необходимо устранить имеющиеся нарушения, либо начинать терапию с небольших доз.

У пациентов с легким и умеренным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови после перорального приема выше, чем у здоровых. Поэтому пациентам с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется терапия более низкими дозами.

У пациентов с нарушением функции почек, как с сахарным диабетом, так и без него, часто развиваются электролитные нарушения (гиперкалиемия), на которые следует обращать внимание. Однако лишь в редких случаях прекращают лечение вследствие гиперкалиемии. В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

ЛС, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличить содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним или односторонним стенозом артерии единственной почки. Изменения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. В период лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови через равные промежутки времени.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Данные о влиянии лозартана на способность управлять транспортными или другими техническими средствами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 3, 6, 9 упаковок (по 10 табл.).

КОММЕНТАРИЙ. Более 20000 пациентов приняло участие в исследованиях по эффективности и безопасности Лористы.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали следующие данные:

- в исследовании «Взлет» Лориста® (лозартан компании КРКА) достоверно снижает уровень мочевой кислоты на 32,6% у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими гиперурикемией и/или подагрой. 100% пациентов, участвовавших в исследовании, достигли целевого уровня АД. Терапия Лористой оказывает выраженное положительное влияние на показатели эластичности сосудистой стенки у пациентов с АГ¹;

- в ходе открытого мультицентрового клинического исследования LAURA² (Лориста® и мочевая кислота) изучалась связь между лечением с применением Лористы и ее фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Лориста® Н и Лориста® НД) и гиперурикемией. На основании результатов исследования у пациентов с гипертонией и гиперурикемией Лориста®, Лориста® Н и Лориста® НД благодаря очевидной способности к снижению уровня мочевой кислоты могут применяться в качестве предпочтительной терапии;

- исследование ЭФФЕКТ³ доказало эффективность и безопасность применения лозартана (Лориста®) у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Кроме того, важно подчеркнуть безопасность применения Лористы (нежелательные эффекты менее, чем у 1% пациентов), что делает препарат незаменимым помощником в борьбе с гипертонией;

- в результате международного исследования Гемера⁴ подтверждена эффективность и безопасность применения препарата Лориста® и фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Лориста® Н) у пациентов с

АГ 1–2-й степени. 100% пациентов достигли ЦАД.

Результаты клинических исследований, проведенных с препаратом КРКА Лористой (лозартаном) и его фиксированными комбинациями с гидрохлоротиазидом, дополнительно свидетельствуют о том, что препарат способствует не только эффективно-му и хорошо переносимому лечению гипертензии, но и снижению сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Недогада С.В., Ледеяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С. Возможность лозартана в ангиопротекции при гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии.- 2012.- №4.- С.50–54.
2. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Горбась И.М. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA. Артериальная гипертензия.- 2012.- 5 (25).- С.25–32.
3. Драпкина О.М., Козлова Е.В. Место антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование ЭФФЕКТ: применение Лористы у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Проблемы женского здоровья.- 2009.- 4(4).- С.17–26.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва. Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Метопролол* (Metoprolol*)

Синонимы

Эгилон®: табл. (EGIS

Pharmaceuticals PLC) 340

Метформин* (Metformin*)

Синонимы

Глюкофаж®: табл. п.п.о.

(МЕРК СЕРОНО)..... 121

Глюкофаж® Лонг: табл.

пролонг. (МЕРК СЕРОНО).... 127

МИНИРИН® (MINIRIN)

Десмопрессин* 138

Фармстандарт ОАО (Россия)



СОСТАВ

Таблетки подязычные . . . 1 табл.

активное вещество:

десмопрессин 60 мкг

120 мкг

240 мкг

(в виде десмопрессина ацетата —
67, 135 или 270 мкг соответст-
венно)

М

вспомогательные вещества: желатин — 12,5 мг; маннитол — 10,25 мг; лимонная кислота — до pH 4,8

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки подъязычные, 60 мкг:* круглые, белого цвета, с маркировкой в виде одной капли на одной стороне.

Таблетки подъязычные, 120 мкг: круглые, белого цвета, с маркировкой в виде двух капель на одной стороне.

Таблетки подъязычные, 240 мкг: круглые, белого цвета, с маркировкой в виде трех капель на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Вазопрессиноподобное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Десмопрессин является структурным аналогом аргинин-вазопрессина, гипофизарного гормона человека. Различие состоит в дезаминировании цистеина и замещении L-аргинина D-аргином. Это ведет к значительному продлению периода действия и полному отсутствию сосудосуживающего эффекта.

Десмопрессин увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев и повышает реабсорбцию воды, что приводит к уменьшению объема выделяемой мочи, повышению осмолярности мочи с одновременным снижением осмолярности плазмы крови, снижению частоты мочеиспусканий и уменьшению noctурии (ночной полиурии).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность десмопрессина в сублингвальной форме в дозах 200, 400 и 800 мкг составляет около 0,25%.

$C_{\max}$ десмопрессина в плазме крови достигается в течение 0,5–2 ч после приема препарата и прямо пропорциональна величине принятой дозы: после приема 200, 400 и 800 мкг $C_{\max}$ составляла 14, 30 и 65 пг/мл соответственно.

Десмопрессин не проникает через ГЭБ. Десмопрессин выводится почками, $T_{1/2}$ составляет 2,8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- несахарный диабет центрального генеза;
- первичный ночной энурез у детей старше 6 лет;
- noctурия (ночная полиурия) в качестве симптоматической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к десмопрессину или другим компонентам препарата;
- привычная или психогенная полидипсия (с объемом мочеобразования 40 мл/кг/сут);
- сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения мочегонных препаратов;
- гипонатриемия;
- почечная недостаточность средней тяжести и тяжелая (Cl креатинина ниже 50 мл/мин);
- синдром неадекватной продукции АДГ;
- детский возраст до 6 лет.

Если у пациента одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата ему следует обязательно проконсультироваться с врачом.

С осторожностью: почечная недостаточность (Cl креатинина >50 мл/мин); фиброз мочевого пузыря; нарушения водно-электролитного баланса; потенциальный риск повышения внутричерепного давления; беременность; пожилой возраст (65 лет и старше).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Не выявлено побочного действия на течение беременности, здоровье беременной, плода и новорожденного при приеме препарата Минирин®. Однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата Минирин® беременным.

Доза, в которой десмопрессин может попадать в организм новорожденного с грудным молоком женщины, принимающей высокие дозы (около 300 мкг) десмопрессина, не способна повлиять на диурез ребенка. Решение о продолжении грудного вскармлива-

ния принимается, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Сублингвально, для рассасывания. Не запивать таблетку жидкостью! Оптимальная доза препарата Минирин® подбирается индивидуально. Соотношения дозировок между двумя пероральными формами препарата следующие: таблетки по 0,1; 0,2; 0,4 мг соответствуют таблеткам подязычным по 60; 120; 240 мкг. Минирин® необходимо принимать через некоторое время после еды, т.к. прием пищи снижает абсорбцию препарата и его эффективность.

Несахарный диабет центрального генеза. Рекомендуемая начальная доза препарата Минирин® — 60 мкг 3 раза в день. В последующем дозу изменяют в зависимости от наступления терапевтического эффекта. Рекомендуемая дневная доза находится в пределах 120–720 мкг. Оптимальной поддерживающей дозой является 60–120 мкг 3 раза в день сублингвально.

Первичный ночной энурез. Рекомендуемая начальная доза — 120 мкг на ночь. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 240 мкг. Во время лечения необходимо ограничивать прием жидкости в вечернее время. Рекомендуемый курс непрерывного лечения составляет 3 мес. Решение о продолжении лечения принимается на основании клинических данных, которые будут наблюдаться после отмены препарата в течение 1 нед.

Ноктурия. Рекомендуемая начальная доза — 60 мкг на ночь. При отсутствии эффекта в течение 1 нед дозу увеличивают до 120 мкг и в последующем — до 240 мкг, при увеличении дозы с частотой не более 1 раза в неделю.

Если после 4 нед лечения и коррекции дозы адекватного клинического эффекта не наблюдается, продолжать прием препарата не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто побочные эффекты наблю-

даются в случаях, когда лечение проводится без ограничения приема жидкости и возникают задержка жидкости и/или гипонатриемия, которые могут быть бессимптомными или проявляться следующими симптомами: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, сухость во рту, периферические отеки, увеличение массы тела; в тяжелых случаях — судороги.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Трициклические антидепрессанты, СИОЗС, хлорпромазин и карбамазепин, способные вызвать синдром неадекватной секреции АДГ, могут усиливать антидиуретический эффект препарата Минирин® и повышать риск задержки жидкости и гипонатриемии.

Одновременный прием НПВС также повышает риск возникновения побочных эффектов.

Сочетание с лоперамидом может привести к трехкратному повышению концентрации десмопрессина в плазме и увеличить риск возникновения побочных эффектов (задержка жидкости, гипонатриемия). Есть вероятность, что другие препараты, понижающие тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, могут обладать сходным эффектом.

При одновременном назначении препарата Минирин® с вышеперечисленными препаратами для профилактики развития гипонатриемии необходимо регулярное определение концентрации натрия в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка приводит к увеличению длительности действия препарата и повышению риска возникновения задержки жидкости и гипонатриемии. В случае передозировки необходимо обратиться к врачу.

М

Лечение: терапия гипонатриемии должна быть индивидуальной, обязательным является прекращение приема препарата и отмена ограничения по приему жидкости. При наличии симптомов передозировки возможна инфузия изотонического или гипертонического раствора натрия хлорида. В случае выраженной задержки жидкости (судороги и потеря сознания) дополнительно следует назначить фуросемид.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Обязательным является ограничение до минимума приема жидкости за 1 ч до приема и в течение 8 ч после приема препарата у пациентов при первичном ночном энурезе. Несоблюдение этого правила может привести к развитию побочных эффектов.

Высокий риск развития побочных эффектов имеют пациенты старше 65 лет с исходно низкой концентрацией натрия в плазме крови и полиурией 2,8–3 л/сут.

В случаях острого возникновения недержания мочи, дизурии и/или никтурии, инфекции мочевыводящих путей, при подозрении на опухоль мочевого пузыря или предстательной железы, при наличии полидипсии и декомпенсированного сахарного диабета, необходимо провести диагностику и лечение указанных состояний и заболеваний до начала лечения препаратом Минирин®. При остро возникших сопутствующих заболеваниях, таких как системные инфекции, лихорадка, гастроэнтериты, сопровождающиеся дисбалансом жидкости и электролитов, прием препарата необходимо прекратить.

С особой осторожностью назначают препарат пациентам пожилого возраста (65 лет и старше) в связи с высоким риском развития побочных эффектов (задержка жидкости и гипонатриемия).

При назначении препарата Минирин® в этих случаях необходимо определять концентрацию натрия в плазме крови до начала приема препарата, через 3 дня после начала при-

ема и при каждом увеличении дозы. Необходимо контролировать состояние пациента в течение всего периода приема препарата Минирин®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Минирин® не оказывает прямое влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. Однако задержка жидкости при нарушении питьевого режима или передозировке препарата Минирин® может вызывать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки *подъязычные*, 60 мкг, 120 мкг и 240 мкг. В блистере из алюминиевой фольги, 10 шт. По 1 или 3 или 10 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Натрия дезоксирибонуклеат (Sodium deoxyribonucleate)

 *Синонимы*

Деринат®: р-р д/местн. и наружн. прим., р-р д/местн. и наружн. прим.

(Техномедсервис) 136

НЕБИДО® (NEBIDO®)

Тестостерон* 282

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 1 ампл.
(фл.) 4 мл

активное вещество:

тестостерона ундеканат 1000,0 мг

вспомогательные вещества: бензилбензоат — 2000,0 мг; касторовое масло очищенное для парентерального введения — 1180,0 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный масляный раствор с желтоватым оттенком.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Андрогенное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тестостерона ундеканоеат является эфиром природного андрогена, тестостерона. Активная форма, тестостерон, образуется в результате расщепления боковой цепи.

Тестостерон является самым важным андрогеном в мужском организме и синтезируется, главным образом, в яичках и, в меньшей степени, в коре надпочечников.

Тестостерон отвечает за формирование мужских характеристик во время внутриутробного развития, в раннем детстве, а также в период полового созревания, а впоследствии за поддержание мужского фенотипа и андрогензависимых функций (например сперматогенез, половые железы). Недостаточная секреция тестостерона приводит к мужскому гипогонадизму, который характеризуется низкими концентрациями тестостерона в сыворотке. К симптомам, связанным с мужским гипогонадизмом, кроме прочего, относятся эректильная дисфункция, снижение полового влечения, утомляемость, депрессивные настроения, отсутствие, недоразвитость или регресс вторичных половых признаков, а также повышен-

ный риск остеопороза. Экзогенные андрогены назначаются с целью повышения недостаточных уровней эндогенного тестостерона и уменьшения симптомов гипогонадизма.

В зависимости от органа-мишени характер действия тестостерона является, главным образом, андрогенным (например предстательная железа, семенные пузырьки, придаток яичка) или белково-анаболическим (мышцы, кости, кроветворная система, почки, печень).

Действия тестостерона в некоторых органах проявляются после периферического превращения тестостерона в эстрадиол, который затем связывается с эстрогенными рецепторами в ядрах клеток-мишеней (например гипофиза, жировой ткани, головного мозга, костей и тестикулярных лейдиговских клеток).

У мужчин, страдающих гипогонадизмом, использование андрогенов снижает массу жировой ткани тела, увеличивает нежировую массу тела, а также предотвращает потерю костной ткани. Андрогены могут улучшить половую функцию, а также оказывать положительное психотропное влияние путем улучшения настроения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Небидо® представляет собой внутримышечный препарат-депо, содержащий тестостерона ундеканоеат. По этой причине эффект первого пассажа отсутствует. После в/м инъекции масляного раствора тестостерона ундеканоеата он постепенно высвобождается из депо и почти полностью расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Возрастание сывороточных концентраций тестостерона относительно исходных показателей может определяться уже на следующий день после инъекции.

Распределение. В ходе двух отдельных исследований средние значения $C_{\max}$ тестостерона, составляющие 24 и 45 нмоль/л, определялись, соответст-



р-р для в/м введ. 250 мг/мл, амп. янтарн. стекл. 4 мл, пач. картон. 1

Небидо®

венно, через 14 и 7 дней после однократной в/м инъекции 1000 мг тестостерона ундеканата мужчинам, страдающим гипогонадизмом. Постмаксимальные уровни тестостерона снижались, при этом $T_{1/2}$ составлял приблизительно 53 дня.

Около 98% циркулирующего тестостерона связывается в сыворотке крови с глобулином, связывающим половые стероиды, и альбумином. Биологически активной считается только свободная фракция тестостерона. После в/в введения тестостерона пожилым мужчинам кажущийся V_d определялся на уровне приблизительно 1 л/кг.

Метаболизм. Тестостерон, образующийся из тестостерона ундеканата в результате расщепления эфирной связи, метаболизируется и выводится из организма теми же путями, что и эндогенный тестостерон. Ундекановая кислота метаболизируется путем β -окисления так же, как и другие алифатические карбоновые кислоты.

Выведение. Тестостерон подвергается значительному метаболизму в печени и за ее пределами. После введения меченого тестостерона около 90% радиоактивности определяется в моче в виде глюкуронидных и сульфатных кислотных конъюгатов, а 6% после прохождения кишечно-печеночной циркуляции обнаруживается в фекалиях. Определенные в моче продукты включают андростерон и этиохоланолон.

Равновесная концентрация. После повторных в/м инъекций 1000 мг тестостерона ундеканата мужчинам, страдающим гипогонадизмом, при интервале между инъекциями в 10 нед равновесная концентрация достигалась между 3-й и 5-й инъекциями. Средние значения C_{max} и C_{min} тестостерона в равновесном состоянии составляли около 42 и 17 нмоль/л соответственно. Постмаксимальные уровни тестостерона в сыворотке снижались с $T_{1/2}$, равным приблизительно 90 дням, что соответствует скорости высвобождения вещества из депо.

ПОКАЗАНИЯ. Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (тестостеронзаместительная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- наличие андрогензависимой карциномы предстательной или молочной желез у мужчин;
- гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе.

Небидо® не должен применяться у женщин.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- пациентам с синдромом апноэ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Инъекция Небидо® (в 1 ампл. или фл. содержится 1000 мг тестостерона ундеканата) производится 1 раз в 10–14 нед. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона, и не происходит кумуляция вещества.

Содержимое ампулы или флакона следует ввести в/м незамедлительно после вскрытия. Инъекцию следует производить очень медленно. Небидо® можно вводить только строго в/м. Необходимо тщательно следить за тем, чтобы вводимое вещество не попало в сосуд.

Начало лечения. Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке крови. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 нед. C_{ss} при такой дозе достигается быстро.

Индивидуальная корректировка лечения. В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять концентрацию тестостерона в сыворотке крови. Если его концентрация ниже нормальных показателей, то это может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между

инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения данного интервала. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона 10–14 нед.

Особые категории пациентов

Дети и подростки. Небидо® не предназначен для применения у детей и подростков, поскольку для него не проводились клинические исследования у мужчин в возрасте до 18 лет (см. «Особые указания»).

Пациенты пожилого возраста. Имеющиеся ограниченные данные не указывают на необходимость корректировки дозы у пациентов пожилого возраста (см. «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции печени. Никаких официальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось. Использование Небидо® противопоказано у мужчин с опухолями печени в настоящее время или в анамнезе (см. «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью. Никаких официальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто при лечении Небидо® отмечались такие нежелательные эффекты, как акне и боль в месте введения. В представленных ниже данных приводятся нежелательные реакции (НР), которые встречались при применении Небидо®, сгруппированные по классам систем органов в соответствии с терминологией MedDRA. Частота встречаемости НР определена по данным клинических исследований и классифицирована следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Нежелательные реакции были зарегистрированы в ходе 6 клинических исследований (суммарно 422 пациента). Их связь с Небидо® считается, по крайней мере, возможной.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — полицитемия; нечасто — повышение гематокрита, увеличение количества эритроцитов, повышение уровня гемоглобина.

Со стороны иммунной системы: нечасто — гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — увеличение веса; нечасто — повышение аппетита, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, гиперхолестеринемия, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня холестерина в крови.

Нарушения психики: нечасто — депрессия, нарушения в эмоциональной сфере, бессонница, беспокойство, агрессивность, раздражительность.

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, мигрень, тремор.

Со стороны CCC: часто — приливы; нечасто — нарушение функции CCC, гипертензия, повышение АД, головокружение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — бронхит, синусит, кашель, одышка, храп, дисфония.

Со стороны ЖКТ: нечасто — диарея, тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — отклонения в «печеночных» тестах, повышение активности АСТ.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — акне; нечасто — алоpecia, эритема, сыпь, папулезная сыпь, зуд, сухость кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — артралгия, боли в конечностях, мышечные спазмы, мышечное напряжение, миалгия, скелетно-мышечная ригидность, повышение активности КФК в крови.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — уменьшение объема выделяемой мочи, задержка мочи, нарушение функции мочевыводящих путей, никтурия, дизурия.

Со стороны половых органов и молочных желез: часто — повышение уровня про-

статспецифического антигена, патологические результаты обследования предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы; нечасто — интраэпителиальная неоплазия предстательной железы, уплотнение предстательной железы, простатит, нарушение функции предстательной железы, увеличение либидо, снижение либидо, боли в яичках, боль в молочной железе, уплотнение в молочной железе, гинекомастия, повышение уровня эстрадиола, повышение уровня свободного тестостерона в крови, повышение уровня тестостерона в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — различные виды реакций в месте введения (боли, дискомфорт, зуд, отек, гематома, раздражение в месте введения); нечасто — повышенная утомляемость, астения, гипергидроз, ночная потливость.

Микроэмболия легочной артерии масляными растворами может в редких случаях приводить к появлению ряда признаков и симптомов, таких как кашель, одышка, недомогание, гипергидроз, боль в груди, головокружение, парестезии или обморок. Эти реакции могут развиваться во время инъекции или непосредственно после нее и носят обратимый характер. В ходе клинических исследований, а также в постмаркетинговый период регистрировались редко встречающиеся ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ инъекций) случаи жировой микроэмболии легочной артерии (см. «Особые указания»).

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций Небидо®.

Наряду с вышеперечисленными нежелательными реакциями на фоне лечения тестостеронсодержащими препаратами сообщалось о нервозности, агрессии, апноэ во сне, различных кожных реакциях (включая себорею), учащении эрекции, а также о единичных случаях развития желтухи.

Терапия препаратами с высоким содержанием тестостерона обычно вызывает обратимое прекращение или снижению сперматогенеза, что приводит к уменьшению размера яичек. Тестостеронзаместительная терапия гипогонадизма в редких случаях может вызывать персистирующие болезненные эрекции (приапизм).

Длительная или высокодозированная терапия тестостероном иногда может приводить к учащению случаев задержки жидкости в организме и отекам.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Препараты, влияющие на тестостерон*

Барбитураты и другие индукторы ферментов. Возможно взаимодействие с препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты (например барбитураты), что может привести к возрастанию клиренса тестостерона.

Влияние андрогенов на другие препараты

Оксифенбутазон. Сообщалось о возрастании концентрации оксифенбутазона в сыворотке крови.

Пероральные антикоагулянты. Тестостерон и его производные могут повышать активность пероральных антикоагулянтов, что может привести к необходимости корректировки дозы. Независимо от данного факта, в качестве общего правила следует всегда соблюдать ограничения, касающиеся внутримышечных инъекций пациентам с приобретенными или наследственными нарушениями свертываемости крови.

Гипогликемические препараты. Андрогены могут усиливать гипогликемический эффект инсулина. Может появиться необходимость снизить дозу гипогликемического препарата. Поскольку исследований совместимости не проводилось, не следует смешивать данный препарат с другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Никаких специальных терапевтических мер, за исключением временного прекращения терапии или снижения дозы препарата, при передозировке не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При использовании андрогенов для лечения пожилых пациентов может повышаться риск развития гиперплазии предстательной железы. Несмотря на отсутствие данных о том, что андрогены действительно могут вызывать карциному предстательной железы, они могут способствовать росту уже имеющейся карциномы. Поэтому, перед началом лечения препаратами, содержащими тестостерон, следует исключить карциному предстательной железы. В качестве профилактики рекомендуется проводить регулярные обследования предстательной железы.

У пациентов, находящихся на длительной терапии андрогенами, рекомендуется периодически проверять гемоглобин и гематокрит с целью выявления случаев полицитемии (см. «Побочные действия»).

На фоне использования половых стероидов, к которым относится тестостерон, в редких случаях наблюдались доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени, которые могут приводить к внутрибрюшному кровотечению. Если у мужчины, применяющего Небидо®, отмечаются сильные боли в верхней части живота, увеличена печень, или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учитывать вероятность наличия опухоли печени.

Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, склонных к отекам, поскольку терапия андрогенами может приводить к задержке выведения ионов натрия (см. «Побочные действия»).

Клинические исследования Небидо® с участием детей или подростков младше 18 лет до настоящего времени не проводились.

Использование тестостерона для лечения детей наряду с маскулинизацией может вызывать ускорение роста и созревания костной ткани, а также преждевременное замыкание зоны ро-

ста эпифиза, что в результате приведет к снижению конечного роста.

Возможно появление обыкновенных угрей.

Существующий синдром апноэ во сне может усилиться.

Андрогены не используются для усиления развития мышц у здоровых субъектов, равно как и для повышения физической способности.

Как и все масляные растворы, Небидо® следует вводить в/м и очень медленно, для того чтобы избежать микроэмболии легочной артерии масляным раствором препарата и которая может проявляться такими симптомами как кашель, одышка, недомогание, гипергидроз, боль за грудиной, головокружение, парестезии или обморок. Эти реакции могут развиваться во время инъекции или непосредственно после нее и носят обратимый характер. Лечение, как правило, поддерживающее, например, введение дополнительного кислорода.

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций Небидо®.

Фертильность. Заместительная терапия тестостероном может обратно снижать сперматогенез (см. «Побочные действия»).

Данные о безопасности, полученные из доклинических исследований. Использование Небидо® может приводить к вирилизации плода женского пола на некоторых стадиях развития. Однако результаты исследований на предмет эмбриотоксических и, в частности, тератогенных эффектов, не указывают на вероятность дополнительного ухудшения развития органов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами. Небидо® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами, требующими повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутримышечного введения, 250 мг/мл.

Ампулы. По 4 мл препарата в ампуле из янтарного стекла типа I.

Флаконы. По 4 мл препарата во флаконе из темного стекла типа I, с резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

По 1 амп. или фл. помещают в картонную пачку с вклеенным держателем из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

НЕЙРОЛИПОН (NEUROLIPON)

Тиоктовая кислота 282

ПАО «Фармак»
(Украина)



капс. 300 мг, бл. 10,
пач. картон. 3, 6
Нейролипон

СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
активное вещество:

тиоктовая кислота 300 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (200) — 10,75 мг; МКЦ 101 — 24,5 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, Е15) — 6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный

(аэросил) — 5,25 мг; магния стеарат — 3,5 мг

оболочка капсулы: желатин — 95,73 мг; краситель железа оксид желтый — 4 мг; титана диоксид — 0,27 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Твердые желатиновые капсулы №0. Корпус и крышечка капсулы бледно-желтого цвета.

Содержимое капсулы — порошкообразная гранулированная смесь желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Гепатопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая кислота (синтезируется в организме) выступает в роли коэнзима в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот; играет важную роль в энергетическом обмене клетки. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование α -кетокислот цикла Кребса. Тиоктовой кислоте присущи антиоксидантные и антиоксидантные свойства, она также способна восстанавливать другие антиоксиданты, например при сахарном диабете. У больных сахарным диабетом тиоктовая кислота снижает инсулинорезистентность и тормозит развитие периферической нейропатии. Способствует снижению концентрации глюкозы в плазме крови и накоплению гликогена в печени. Тиоктовая кислота влияет на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает функцию печени (вследствие гепатопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, одновременный прием с пищей снижает абсорбцию. Биодоступность — 30–60% вследствие эффекта

первичного прохождения через печень. Время достижения $C_{\max}$ (4 мкг/мл) — около 30 мин. Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками в неизменном виде в небольшом количестве (80–90%). $T_{1/2}$ — 25 мин.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение диабетической полинейропатии и алкогольной полинейропатии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст (до 18 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, за 30 мин до приема пищи (натошак). 300–600 мг 1 раз в сутки. При тяжелой диабетической полинейропатии лечение желательно начинать с парентерального введения тиоктовой кислоты. Длительность курса лечения определяет врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (кожный зуд, эритема, крапивница, системные аллергические реакции вплоть до анафилактического шока), гипогликемия (вследствие улучшения утилизации глюкозы). В отдельных случаях — диспептические явления (изжога, тошнота, рвота, диарея, боль в животе).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает противовоспалительное действие ГКС. При одновременном назначении тиоктовой кислоты и дисплатина отмечается снижение эффективности дисплатина.

Тиоктовая кислота связывает металлы, поэтому ее не следует назначать одновременно с лекарственными препаратами, содержащими металлы (например препаратами железа, магния, кальция), — интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч.

При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться. Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, головная боль, генерализованные судороги, выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия с лактоацидозом, гипогликемическая кома, тяжелые нарушения свертываемости крови, в т.ч. с летальным исходом.

Лечение: немедленное прекращение применения препарата, промывание желудка, назначение активированного угля. Лечение — симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При лечении пациентов с сахарным диабетом необходим частый контроль концентрации глюкозы крови. В отдельных случаях необходимо скорректировать дозы гипогликемических средств для предупреждения гипогликемии. Пациентам, которые принимают препараты тиоктовой кислоты, следует воздержаться от употребления алкоголя, поскольку он снижает терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Лекарственный препарат не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами, работа с которыми требует повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы*, 300 мг. По 10 капс. в блистере из пленки ПВХ светозащитной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 или 6 блистеров помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕЙРОЛИПОН (NEUROLIPON)

Тиоктовая кислота 282

ПАО «Фармак»
(Украина)



конц. для р-ра д/инф. 30 мг/мл,
амп. темн. стекл. 10, 20 мл
[с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5,
нач. картон. 1
Нейролипон

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

активное вещество:

меглюмина тиоктат. 58,382 мг
(эквивалентно 30 мг тиоктовой кислоты)

вспомогательные вещества: меглюмин (N-метилглюкамин) — 29,5 мг; макрогол 300 (полиэтиленгликоль 300) — 20 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Концентрат: прозрачная желтая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гепатопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая кислота выступает в роли коэнзима в окислительном декарбоксилирова-

нии α -кетокислот, играет важную роль в энергетическом обмене клетки. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование α -кетокислот цикла Кребса. Тиоктовой кислоте присущи антитоксические и антиоксидантные свойства. У больных сахарным диабетом тиоктовая кислота снижает инсулинорезистентность и тормозит развитие периферической нейропатии, способствует снижению содержания глюкозы в крови и накоплению гликогена в печени. Тиоктовая кислота влияет на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает функцию печени (вследствие гепатопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность препарата составляет 30%. Метаболизируется в печени путем окисления боковых цепей и конъюгации. $T_{1/2}$ тиоктовой кислоты 20–50 мин. Общий клиренс составляет 694 мл/мин. V_d — 12,7 л. После однократного в/в введения в первые 3–6 ч почками выводится 93–97% тиоктовой кислоты или ее дериватов.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение диабетической полинейропатии и алкогольной полинейропатии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Препарат Нейролипон противопоказан к применению при беременности.

При необходимости его применения во время лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/в. Взрослым в дозе 600 мг/сут. Вводят медленно — не более 50 мг/мин тиоктовой кислоты (1,7 мл раствора для инфузий).

Вводить препарат следует путем инфузии с 0,9% раствором натрия хлорида 1 раз в сутки (600 мг препарата смешивают с 50–250 мл 0,9% раствора натрия хлорида). В тяжелых случаях можно вводить до 1200 мг. Инфузионные растворы следует защищать от света, прикрывая их светозащитными экранами.

Курс лечения — от 2 до 4 нед. После этого переходят на поддерживающую терапию лекарственными формами тиоктовой кислоты для перорального приема в дозе 300–600 мг/сут на протяжении 1–3 мес. Для закрепления эффекта лечения курс терапии препаратом Нейролипон рекомендуется проводить 2 раза в год.

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Иногда после быстрой в/в инъекции появляются ощущение тяжести в голове, тошнота, рвота и затрудненное дыхание, которые потом быстро исчезают сами.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, редко возможно развитие анафилактического шока.

В некоторых случаях после в/в введения наблюдаются судороги, диплопия, петехиальная сыпь, тромбоцитопатия, геморрагическая сыпь (пурпура), тромбофлебит.

Возможна гипогликемия вследствие улучшения утилизации глюкозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нейролипон снижает эффективность цисплатина.

С сахарами образует тяжело растворимые комплексные соединения, поэтому инфузионный раствор Нейролипона несовместим с растворами глюкозы, фруктозы, Рингера.

Препарат несовместим с растворами, содержащими соединения, которые

вступают в реакцию с SH-группами или дисульфидными мостиками, этанолом. Этанол и его метаболиты ослабляют действие Нейролипона.

Препарат усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических средств, поэтому необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения Нейролипоном. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или пероральных гипогликемических средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* неизвестны.

Лечение: симптоматическое. При передозировке или подозрении на серьезные побочные эффекты необходимо немедленно прекратить инъекцию и, не вынимая инъекционной иглы, медленно ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При лечении больных сахарным диабетом необходим частый контроль глюкозы в крови. В некоторых случаях нужно скорректировать дозы гипогликемических средств для предупреждения гипогликемии. Пациентам, которые принимают Нейролипон, следует воздерживаться от употребления алкоголя, т.к. он снижает терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Препарат не влияет на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами, но в случае возникновения побочного действия препарата (см. «Побочные действия») необходимо воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*, 30 мг/мл. В ампулах из стекла коричневого цвета, с кольцом излома или точкой излома, 10 или 20 мл.

5 или 10 амп. вместе с пакетом из пленки ПЭ черного цвета или без

него в пачке из картона с гофрированными вкладышами.

5 амп. в блистере из пленки ПВХ. 1 или 2 блистера с ампулами вместе с пакетом из пленки ПЭ черного цвета или без него в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А (NOLIPREL® А)

Индапамид* + Периндоприла аргинин* 272

Les Laboratoires Servier (Франция)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл. активные вещества:

периндоприла аргинин 2,5 мг
(что соответствует 1,6975 мг периндоприла)

индапамид 0,625 мг

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,27 мг; лактозы моногидрат — 74,455 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 0,087 мг; премикс для пленочной оболочки белого цвета *SEPIFILM 37781 RBC* (глицерол — 4,5%; гипромеллоза — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид (E171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, диуретическое, гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия

Нолипрел® А

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса;
- повышение мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выделения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени — ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие

Нолипрел® А

Нолипрел® А оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на дАД, так и на сАД как в положении стоя, так и лежа. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов). Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприла эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла

эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг. Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (средние показатели — возраст 66 лет, индекс массы тела — 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5%, АД — 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c <6,5%). У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 и 10% — макро- и микрососудистые осложнения, у 27% — микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов — гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов — в монотерапии, 46% — терапию двумя препаратами, 7% — терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% — только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин — 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов — гиполипидемические средства (главным образом ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреган-

тного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 нед вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/ индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения — 4,8 года, средний HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также

приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%.

Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат — активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

$C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом равновесное состояние достигается через 4 сут.

Периндоприлат выводится из орга-

низма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 ч.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} препарата в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 19 ч). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);

- наследственный/идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность;
- период кормления грудью.

Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и назначение пациентам с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадия по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние

после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А следует немедленно отменить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А противопоказан во II и III триместре беременности (см. «Противопоказания»).

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на

фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Период лактации

Нолипрел® А противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

По 1 табл. препарата Нолипрел® А 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А сразу после монотерапии.

Пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососу-

дистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

По 1 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки. Через 3 мес терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки (или по 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки).

Пациенты пожилого возраста

Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина менее 30 мл/мин).

Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С1 креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. Пациентам с С1 креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неуточненной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неуточненной частоты — аритмия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены; одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Н

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушения вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; панкреатит; неустойчивой частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания», «Особые указания»); гепатит.

Со стороны кожных покровов и подковожно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия, чаще — преходящая; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной арте-

рии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкалиемия; неустойчивой частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1%), острая почечная недостаточность (0,1%), артериальная гипотензия (0,1%) и кашель (0,1%).

У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. 1. Комбинация, не рекомендуемая к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявления токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При не-

обходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВП может привести к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиваться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения.

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

1. Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид),

препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию

кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиапридин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентаминидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии и при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновремен-

ном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из

организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа с приподнятыми ногами. При необходимости провести коррекцию гиповолемии (например, в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ИЗОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нолипрел® А

Применение препарата Нолипрел® А 2,5 мг + 0,625 мг, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. «Побочные действия»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенный риск развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (С_л креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в даль-

нейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Уровень калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивного препарата и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Н

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно.

Для избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск.

Ангioneвротический отек (отек Квинке)

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.

Ангioneвротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симпто-

мов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактической реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне

приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® А пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 мес, затем она остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холеста-

тическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочные действия»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызывать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лица пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, больные с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточно-

стью. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отметить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной

функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или механическими устройствами. Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг.

По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»:

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (NOLIPREL® A FORTE)

Индапамид* + Периндоприла аргинин* 272

*Les Laboratoires Servier
(Франция)*

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

периндоприла аргинин 5 мг
(что соответствует 3,395 мг периндоприла)

индапамид 1,25 мг

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,27 мг; лактозы моногидрат — 71,33 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 0,087 мг; премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол — 4,5%; гипромеллоза — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид (E171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее АПФ, диуретическое, гипотензивное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А форте — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел®



табл. п.п.о. 5 мг + 1,25 мг,
фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1
Нолипрел® А форте

А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия

Нолипрел® А форте

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлексорной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками

ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие

Нолипрел® А форте

Нолипрел® А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на дАД, так и на сАД как в положении стоя, так и лежа. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг. Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (средние показатели — возраст 66 лет, индекс массы тела — 28 кг/м²,

гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5%, АД — 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c — <6,5%).

У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 и 10% — макро- и микрососудистые осложнения, у 27% — микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов — гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов — в монотерапии, 46% — терапию двумя препаратами, 7% — терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% — только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин — 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов — гиполипидемические средства (главным образом ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 нед вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной — 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения — 4,8 года, средний HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинация периндоприла и индапамида не

изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%.

Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат — активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

$C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом равновесное состояние достигается через 4 сут.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 ч.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

$C_{\max}$ препарата в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 19 ч).

Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- гипокалиемия;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- стеноз артерии единственной почки;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность;
- период кормления грудью.

Н

Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и назначение пациентам с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Нолипрел® А Форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Состорожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадия по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А Форте следует немедленно прекратить при-

ем препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А Форте в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А Форте противопоказан во II и III триместре беременности (см. «Противопоказания»).

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А Форте во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Период лактации

Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

По 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А форте сразу после монотерапии. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуется начинать терапию с комбинации периндоприл/индапамид в дозе 2,5/0,625 мг (препарат Нолипрел® А) 1 раз в сутки. Через 3 мес терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы — по 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина менее 30 мл/мин). Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С1 креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А форте.

Пациентам с С1 креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А форте не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропе-

ния, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, астенция, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неутонченной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неутонченной частоты — аритмии типа «пируэт» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникнуть сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит; неутонченной частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недо-

статочностью (см. «Противопоказания» и «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов и подочно-жировой клетчатки: часто — кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астенция; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия, чаще — проходящая; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкалиемия; неутонченной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокальциемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указ-

зания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1%), острая почечная недостаточность (0,1%), артериальная гипотензия (0,1%) и кашель (0,1%).

У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. 1. *Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникнуть обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявления токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. *Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности*

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при

необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВП может привести к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиваться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения.

3. *Сочетание препаратов, требующее внимания*

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

1. *Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регуляр-

Н

ный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч., периндоприла у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетания, требующие особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа

«пируэт», например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циаемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами, риск развития гипокалиемии при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при однове-

менном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа с приподнятыми ногами. При необходимости провести коррекцию гиповолемии (например, в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит пе-

риндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нолипрел® А форте

Применение препарата Нолипрел® А форте 5 мг + 1,25 мг не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. «Побочные действия»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенный риск развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (СГ креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почеч-

ных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Уровень калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивного препарата и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопут-

ствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно. Для предупреждения развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно оценивать фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)
При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактической реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоп-

рила в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и

недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® А форте пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадии) и больных инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение концент-

рации гемоглобина происходит в течение первых 6 мес, затем она остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочные действия»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лица пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, больные с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии дол-

жно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует пре-

кратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или механическими устройствами. Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг.

По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»:

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ОКТОЛИПЕН® (OSTOLIPEN®)

Тиоктовая кислота 282

Фармстандарт ОАО (Россия)



СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

тиоктовая кислота

(α -липоевая кислота) . . . 600 мг

вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная L-HPCL LH-B1) — 120,9 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза — Klucel EF) — 32,04 мг; кремния диоксид коллоид-

ный (аэросил) — 24,03 мг; магния стеарат — 24,03 мг

оболочка пленочная: Opadry желтый (Opadry 03F220017 Yellow) (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 15,8 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) — 4,701 мг, титана диоксид — 5,27 мг, тальк — 2,019 мг, хинолинового желтого алюминированный лак (E104) — 0,162 мг, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,048 мг) — 28 мг

Капсулы **1 капс.**

активное вещество:

тиоктовая кислота

(α -липовая кислота) . . . 300 мг

вспомогательные вещества: кальция фосфат двузамещенный (кальция гидрофосфат); крахмал прежелатинизированный; аэросил (кремния диоксид коллоидный); магния стеарат для фармацевтической промышленности
состав капсулы: корпус и крышечка — желатин медицинский; титана диоксид (E171); хинолиновый желтый (E104); краситель «Солнечный закат» желтый (E110)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Таблетки:* покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На изломе — от светло-желтого до желтого цвета.

Капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы №0 желтого цвета. Содержимое капсул — порошок светло-желтого или желтого цвета. Допускаются вкрапления белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая кислота (α -липовая кислота) в организме является коферментом митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот. Является эндо-

генным антиоксидантом: связывает свободные радикалы, восстанавливает внутриклеточный уровень глутатиона, повышает активность супероксиддисмутазы. Улучшает трофику нейронов и аксональную проводимость. По характеру биохимического действия тиоктовая кислота сходна с витаминами группы В. Играет важную роль в энергетическом обмене. Участвует в регулировании липидного и углеводного обменов, стимулирует обмен холестерина. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови, увеличению содержания гликогена в печени, снижению инсулинорезистентности. Обладает липотропным эффектом, улучшает функцию печени. Оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро и полно всасывается в ЖКТ, прием одновременно с пищей снижает абсорбцию препарата. Биодоступность — 30–60% вследствие эффекта первого прохождения через печень. $T_{\max}$ в плазме — 25–60 мин. Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. Общий плазменный клиренс — 10–15 мл/мин. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80–90%).

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

V_d — 450 мл/кг. $T_{1/2}$ — 25 мин.

Дополнительно для капсул

$T_{1/2}$ — 20–50 мин.

ПОКАЗАНИЯ

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (к тиоктовой кислоте и компонентам препарата);
- беременность;
- период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата во время беременности противопоказано в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения тиюктовой кислоты при беременности.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили риски в отношении фертильности, влияние на развитие плода и какие-либо эмбриотоксические свойства препарата.

Применение препарата Октолипен® в период лактации противопоказано ввиду отсутствия данных о проникновении тиюктовой кислоты в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, натошак, за 30 мин до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. По 1 табл./2 капс. (600 мг) 1 раз в день. Возможно проведение ступенчатой терапии: прием таблеток начинают после 2–4-недельного курса парентерального введения тиюктовой кислоты. Максимальный курс приема таблеток — 3 мес. В некоторых случаях прием препарата предполагает более длительное применение, сроки которого определяются врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты при применении препарата Октолипен® приведены по нисходящей частоте возникновения: очень часто ($1 \geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$). Корреляция частоты возникновения побочных эффектов с полом и возрастом пациентов не наблюдается.

Со стороны нервной системы: очень редко — изменение или нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны ЖКТ: очень редко — тошнота, рвота, изжога, боль в животе, диарея.

Со стороны обмена веществ: очень редко — снижение концентрации глюкозы в крови (из-за улучшения усвоения глюкозы); возможно разви-

тие гипогликемии, симптомы которой включают головокружение, повышенное потоотделение, головную боль, нарушение зрения.

Со стороны иммунной системы: очень редко — аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница, зуд.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает противовоспалительное действие ГКС. Снижает эффективность цисплатина. Усиливает действие инсулина и пероральных гипогликемических ЛС (необходима коррекция их дозы, а также регулярный контроль концентрации глюкозы в крови во избежание гипогликемии).

Одновременный прием препарата Октолипен® и препаратов железа, магния и кальция не рекомендуется (из-за образования комплекса с металлами, интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч).

Этанол и его метаболиты ослабляют терапевтическую активность тиюктовой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота. В тяжелых случаях (при приеме тиюктовой кислоты в дозе 10–40 г или более 10 табл. по 600 мг для взрослых, или в дозе > 50 мг/кг у детей) — психомоторное возбуждение или помутнение сознания, генерализованные судороги, выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия с лактат-ацидозом, гипогликемия (вплоть до развития комы), острый некроз скелетных мышц, гемолиз, ДВС-синдром, подавление деятельности костного мозга, полиорганная недостаточность.

Лечение: при подозрении на существенную передозировку препарата рекомендуется немедленная госпитализация и применение мер в соответствии с общими принципами, принятыми при случайном отравлении (в т.ч. индукция рвоты, промывание желудка, прием активированного угля). Лечение генерализованных судорог, лактат-ацидоза и других угрожающих жизни последствий интоксикации

должно проводиться в соответствии с принципами современной интенсивной терапии и быть симптоматическим. Специфического антитода препарата нет. Гемодиализ, гемоперфузия или методы фильтрации с принудительным выведением тиоктовой кислоты из организма неэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения (особенно на начальной стадии) необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. В отдельных случаях может возникнуть необходимость уменьшения дозы инсулина или перорального гипогликемического средства во избежание развития гипогликемии.

Пациентам, принимающим препарат Октолипен®, следует воздерживаться от употребления алкоголя.

Одновременный прием пищи может препятствовать абсорбции лекарственного препарата.

При приеме препарата Октолипен® употребление молочных продуктов не рекомендуется (из-за содержания в них кальция). Интервал между приемами должен составлять не менее 2 ч. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами специально не изучалось. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

Капсулы, 300 мг. В контурной ячейковой упаковке, 10 шт. 3 или 6 контурных упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Октреотид* (Octreotide*)

Синонимы

Октреотид: р-р для в/в и п/к введ. (Фарм-Синтез ЗАО) 257

**ОКТРЕОТИД
(OCTREOTIDE)**

Октреотид* 257

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)



р-р для в/в и п/к введ. 300 мкг/мл,
амп. с точк. или колы. излома 1 мл,
пач. картон. 5

р-р для в/в и п/к введ. 600 мкг/мл,
амп. с точк. или колы. излома 1 мл,
пач. картон. 2

Октреотид

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . 1 мл
активное вещество:

октреотида ацетат в пересчете на октреотид . . . 300 мкг
600 мкг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9/9 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор: прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Соматостатиноподобное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический аналог соматостатина, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинем.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию гормона роста в большей степени, чем секрецию инсулина, и его введение не сопровождается последующей гиперсекрецией гормонов (например гормона роста у больных акромегалией).

У больных акромегалией октреотид снижает концентрацию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Снижение концентрации гормона роста на 50% и более отмечается у 90% больных, при этом значение концентрации гормона роста не менее 5 нг/мл достигается примерно у половины больных. У большинства больных акромегалией октреотид снижает выраженность головной боли, припухлости мягких тканей, гипергидроза, боли в суставах и парестезий. У больных с большими аденомами гипофиза лечение октреотидом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

При секретирующих опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в т.ч. стрептозотоцином и фторура-

цилом) назначение октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях, применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности ощущения приливов крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксининдолуксусной кислоты почками. При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного кишечного пептида (ВИПом), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи и, соответственно, улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых больных замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного кишечного пептида (ВИП) в плазме или ее нормализацией. При глюкагономах применение октреотида приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах обычно остается неизменной. Препарат вызывает уменьшение диареи, что сопровождается повышением массы тела. Хотя снижение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием октреотида носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата. У больных с гастриномами/синдромом Золлингера-Эллисона при применении октреотида в виде монотерапии или в комбинации с ингиби-

торами протонной помпы или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов возможно снижение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, снижение концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и приливов. У больных с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным — около 2 ч). У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения уровня инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномы), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем может уменьшиться гипертерфия гипофиза.

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например склерозирующая терапия) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению 5-дневной выживаемости. Считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов, как ВИП и глюкагон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание

После п/к введения октреотид быстро и полностью всасывается. T_{max} октреотида в плазме достигается в пределах 30 мин.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. V_d составляет 0,27 л/кг.

Выведение

$T_{1/2}$ после п/к введения октреотида составляет 100 мин. После в/в введения выведение октреотида осуществляется в 2 фазы, с $T_{1/2}$ — 10 и 90 мин соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32% — в неизменном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

- акромегалия — для контроля основных проявлений заболевания и снижения уровня гормона роста и ИФР-1 в плазме в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения или лучевой терапии. Октреотид показан также для лечения больных акромегалией, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ней, а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьется ее эффект;
- секретирующие эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы — для контроля симптомов:

- карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома;
- ВИПомы;
- глюкагономы;
- гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона — обычно в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов;
- инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

Препарат не является противоопухолевым препаратом и его применение не может привести к излечению данной категории больных.

- остановка кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени. Октреотид применяют в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например эндоскопической склерозирующей терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: холелитиаз (желчнокаменная болезнь); сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Опыт применения октреотида у беременных женщин ограничен. Препарат Октреотид следует использовать при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому при применении препарата в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

П/к, в/в капельно.
При акромегалии — п/к, в дозе 300 мкг с интервалами 8 или 12 ч. Данная доза применяется в случае неэффективности начальной терапии (препарат Октреотид, раствор для в/в и п/к введения, 50–100 мкг с интервалами 8 или 12 ч). Неэффективность начальной терапии оценивается, основываясь на ежемесячных определениях концентрации гормона роста в крови (целевая концентрация: гормона роста <2,5 нг/мл; ИФР-1 — в пределах нормальных значений), анализе клинических симптомов и переносимости препарата. В случае неэффективности дозы 300 мкг рекомендуется проводить подбор дозы, основываясь на вышеуказанных критериях. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1500 мкг/сут.

У пациентов, получающих октреотид в стабильной дозе, определение концентрации гормона роста следует проводить каждые 6 мес. Если после 3 мес лечения октреотидом не отмечается достаточное снижение концентрации гормона роста и улучшение клинической картины заболевания, терапия следует прекратить.

При опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы — п/к, в дозе 300 мкг 1–2 раза в сутки. Данная доза применяется в случае неэффективности начальной терапии (препарат Октреотид, раствор для в/в и п/к введения, 50 мкг 1–2 раза в сутки с постепенным повышением до 100–200 мкг 3 раза в сутки). Неэффективность начальной терапии оценивается, основываясь на достигнутом клиническом эффекте, влиянии на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей — влиянии на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками) и переносимости. В исключительных случаях допускается назначение пациенту дозы, превышающей 600 мкг/сут, дозу препарата можно постепенно увеличить до 300–600 мкг 3 раза в сутки. Поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально. При карциноидных опухолях в случае, если терапия октреотидом в максимально переносимой дозе в течение 1 нед не была эффективной, лечение продолжать не следует.

При кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка — в/в капельно, со скоростью 25 мкг/ч в течение 5 дней.

Особые группы пациентов

В настоящее время нет данных, которые бы свидетельствовали о том, что у лиц пожилого возраста снижена переносимость октреотида и для них требуется изменение режима дозирования. Рекомендуется коррекция поддерживаемой дозы у больных с нарушением функции печени.

У больных с нарушением функции почек коррекция режима дозирования октреотида не требуется.

Опыт применения октреотида у детей ограничен.

Правила использования препарата

П/к введение. Больные, которые самостоятельно проводят п/к введение октреотида, должны получить подробные инструкции от врача или медсестры. Перед введением следует подогреть раствор до комнатной температуры — это способствует уменьшению неприятных ощущений в месте введения. Не следует вводить препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени. Ампулы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованное количество раствора выбрасывают.

В/в капельное введение. При необходимости в/в капельного введения октреотида, содержащее одной ампулы, содержащей 600 мкг активного вещества, должно быть разведено в 60 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Октреотид при температуре ниже 25 °С в течение 24 ч сохраняет физическую и химическую стабильность в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы в воде. Тем не менее, поскольку октреотид может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать 0,9% раствор натрия хлорида. Перед в/в введением ампулу следует внимательно осмотреть на предмет изменения цвета раствора и наличия посторонних частиц.

Во избежание микробного загрязнения разведенные растворы должны использоваться сразу после приготовления. Если раствор не будет использован сразу, его следует хранить при температуре 2–8 °С. Перед введением следует подогреть раствор до комнатной температуры. Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора не должно превышать 24 ч.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Основными нежелательными явлениями, отмечавшимися при применении октреотида, были побочные эффекты со сто-

роны пищеварительной, нервной, гепатобилиарной системы, а также нарушения метаболизма и развития дефицита питания.

В клинических исследованиях наиболее часто при назначении препарата наблюдались диарея, боль в животе, тошнота, вздутие живота, головная боль, образование камней в желчном пузыре, гипергликемия и запоры. Также часто отмечались головокружение, боль различной локализации, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина), мягкая консистенция стула, снижение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия.

При применении препарата в редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки, мышечная «защита».

Хотя выделение жира с калом может возрастать, до настоящего времени нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбция). Сообщалось об очень редких случаях острого панкреатита, развивавшегося в первые часы или дни п/к применения октреотида и исчезавшего после отмены препарата. Кроме того, при длительном применении октреотида п/к отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

По данным ЭКГ-исследования, на фоне применения препарата у пациентов с акромегалией и карциноидным синдромом наблюдались удлинение интервала QT, отклонение электрической оси сердца, ранняя реполяризация, низковольтный тип ЭКГ, смещение переходной зоны, ранний зубец Р и неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. Поскольку у дан-

ной категории больных имеются заболевания сердца, причинно-следственная связь между применением октреотида и развитием данных нежелательных явлений не установлена.

Для определения частоты нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований препарата, были использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, боль в животе, тошнота, запоры, вздутие живота; часто — диспептические нарушения, рвота, чувство наполнения/тяжести живота, стеаторея, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула, анорексия.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение.

Со стороны эндокринной системы: очень часто — гипергликемия; часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней ТТГ, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто — холелитиаз, т.е. образование камней в желчном пузыре; часто — холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилрубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Дерматологические реакции: часто — зуд, сыпь, выпадение волос.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка.

Со стороны ССС: часто — брадикардия; иногда — тахикардия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто — боль в месте инъекции; иногда — дегидратация.

На фоне терапии октреотидом в клинической практике отмечались следующие

ишие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата. *Со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, аллергические реакции/гиперчувствительность. *Дерматологические реакции:* крапивница.

Со стороны гепатобилиарной системы: острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, повышение уровня ЩФ, ГГТ.

Со стороны ССС: аритмии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетическое*

Уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина. Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, БКК, пероральных гипогликемических препаратов, глюкагона.

Сочетанное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Уменьшает метаболизм веществ, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома Р450 (может быть обусловлено подавлением гормона роста).

Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома Р450 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например хинидин, терфенадин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сообщалось об отдельных случаях передозировки октреотида у детей и взрослых в клинической практике. При случайном применении октреотида у взрослых в дозе 2400–6000 мкг/сут, вводимого в/в капельно (скорость инфузии 100–250 мкг/ч) или п/к (1500 мкг 3 раза в сутки), наблюдалось: развитие аритмий, снижение АД, внезапная остановка

сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, жировое перерождение печени, диарея, слабость, заторможенность, снижение массы тела, гепатомегалия и лактатный ацидоз.

При случайном применении октреотида у детей в дозе 50–3000 мкг/сут, вводимого в/в капельно (скорость инфузии 2,1–500 мкг/ч) или п/к (50–100 мкг), отмечалась только гипергликемия умеренной степени.

При п/к введении октреотида в дозе 3000–30000 мкг/сут (разделенной на несколько введений) у пациентов с опухолями никаких новых нежелательных явлений (за исключением указанных в разделе «Побочные действия») выявлено не было.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При опухолях гипофиза, секретирующих гормон роста, необходимо тщательное наблюдение за больными, получающими октреотид, т.к. возможно увеличение размеров опухолей с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Поскольку снижение уровня гормона роста и нормализация уровня ИФР-1 на фоне терапии октреотидом может приводить к восстановлению способности к деторождению у женщин с акромегалией, при применении препарата пациентки детородного возраста должны использовать надежные способы контрацепции.

При назначении октреотида в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

В случае развития брадикардии на фоне применения октреотида, при необходимости возможно снизить дозы бета-адреноблокаторов, БКК или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение содержания кобаламина (витамин В₁₂) и отклонения от нормы показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга). При применении октреотида у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе рекомендуется контролировать содержание кобаламина в организме.

Рекомендации по ведению больных во время лечения препаратом Октреотид в отношении образования камней желчного пузыря:

- до назначения октреотида больные должны пройти исходное УЗИ желчного пузыря;
- во время лечения препаратом Октреотид следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно с интервалами 6–12 мес;
- если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии октреотидом по сравнению с возможным риском, связанным с их наличием. Данных о каком-либо отрицательном влиянии октреотида на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни нет.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения препаратом Октреотид:

- бессимптомные камни желчного пузыря.
- Применение октреотида можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае нет необходимости предпринимать что-либо, кроме продолжения наблюдения, при необходимости сделав его более частым;
- камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.

Применение октреотида можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций пре-

паратов желчных кислот (например хенодезоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг/сут в сочетании с урсodeзоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем — до полного исчезновения камней.

При лечении эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы октреотидом в редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов заболевания. У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию гормона роста и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Следует обеспечить тщательное регулярное наблюдение за этими больными как в начале лечения препаратом Октреотид, так и при каждом изменении дозы препарата.

Существенные колебания концентрации глюкозы в крови можно попытаться снизить путем более частого введения октреотида в меньших дозах. У больных сахарным диабетом типа 1 октреотид может снижать потребность в инсулине. У больных без диабета и с диабетом типа 2 при частично сохранной секреции инсулина введение октреотида может приводить к постприандиальной гипергликемии. При применении октреотида у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и противодиабетическую терапию.

Поскольку после кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета типа 1, а у больных, страдающих сахарным диабетом, также возможны изменения потребности в инсулине, в этих случаях необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови. Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых

диуретиков, бета-адреноблокаторов, БКК, инсулина, пероральных гипогликемических средств, глюкагона.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Некоторые побочные эффекты октреотида могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты и скорости психомоторных реакций. В этой связи рекомендуется при появлении соответствующих симптомов соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного и подкожного введения, 300 мкг/мл, 600 мкг/мл. В ампулах из бесцветного стекла с цветовой маркировкой в виде двух зеленых полосок или в ампулах темного стекла, имеющих кольцо натяжения для вскрытия, или ампулах с точкой разлома, 1 мл, 1, 2 или 5 ампл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. 1 контурная ячейковая упаковка по 1, 2, 5 ампл. или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 ампл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Орлистат* (Orlistat*)

 *Синонимы*

Орсотен®; капс. (KRKA). 264
Орсотен® слим; капс. (KRKA) 268

ОРСОТЕН® (ORSOTEN®)

Орлистат* 264

KRKA, d.d., Novo mesto
(Словения)

СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
активное вещество:
орсотен полуфабрикат-гранулы 225,6 мг

(в пересчете на активное вещество орлистат — 120 мг)

состав полуфабриката-гранул (100 г): орлистат — 53,1915 г; МКЦ вспомогательные вещества: МКЦ капсулы из гипромеллозы
состав оболочки капсулы корпус капсулы: гипромеллоза; вода; титана диоксид (Е171)
крышечка капсулы: гипромеллоза; вода; титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы из гипромеллозы. Крышечка и корпус капсулы от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Содержимое капсул — микрогранулы или смесь порошка и микрогранул белого или почти белого цвета. Допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее желудочно-кишечные липазы.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Орлистат — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Он

оказывает терапевтическое действие в просвете желудка и тонкого кишечника, образуя ковалентную связь с активным сериновым участком желудочной и кишечной липаз. Инактивированный таким образом фермент теряет способность расщеплять пищевые жиры, поступающие в форме триглицеридов, на всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, поступление калорий в организм уменьшается, что приводит к снижению массы тела.

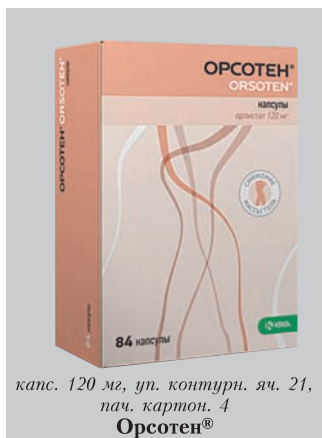
Терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток. Действие орлистата приводит к повышению содержания жира в каловых массах уже через 24–48 ч после приема препарата. После отмены препарата содержание жира в каловых массах обычно возвращается к исходному уровню через 48–72 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Абсорбция орлистата низкая. Через 8 ч после приема внутрь терапевтической дозы неизмененный орлистат в плазме крови практически не определяется (концентрация — <5 нг/мл). Признаки кумуляции отсутствуют, что подтверждает минимальное всасывание препарата.

Распределение. *In vitro* орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

Метаболизм. Орлистат метаболизируется, главным образом, в стенке кишечника с образованием фармакологически неактивных метаболитов: М1 (гидролизованное четырехчленное лактоновое кольцо) и М3 (М1 с отщепленным N-формиллейциновым остатком).

Выведение. Основным путем элиминации является выведение через кишечник — около 97% принятой дозы препарата, из них 83% — орлистат в неизмененном виде.



капс. 120 мг, уп. контурн. яч. 21,
нач. картон. 4

Орсотен®

Кумулятивное выведение через почки всех веществ, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы препарата. Время полной элиминации составляет 3–5 дней. Орлистат и метаболиты могут выводиться с желчью.

ПОКАЗАНИЯ. Продолжительное лечение пациентов при таких состояниях, как:

- ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²);
- избыточная масса тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²), в т.ч. имеющие ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно низкокалорийной диетой.

Орсотен можно назначать в сочетании с гипогликемическими препаратами и/или умеренно низкокалорийной диетой пациентам с сахарным диабетом типа 2 с избыточной массой тела или ожирением.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к орлистату или любым другим компонентам препарата;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- беременность;
- кормление грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. По результатам доклинических исследований: тератогенность и эмбриотоксичность при приеме орлистата не наблюдались. Клинические данные относительно применения орлистата в период беременности отсутствуют, поэтому не следует назначать орлистат в это время.

Данные о применении в период лактации отсутствуют, поэтому орлистат не следует принимать в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая водой, непосредственно перед каждым основным приемом пищи, во время еды или не позднее чем через час после еды.

Рекомендуемая разовая доза орлистата составляет 1 капс. по 120 мг. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием орлистата можно пропустить.

Дозы орлистата свыше 120 мг 3 раза в день не усиливают его терапевтический эффект. Длительность терапии — не более 2 лет. Коррекция дозы не требуется для пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушениями функции печени или почек.

Безопасность и эффективность применения орлистата в лечении детей в возрасте младше 18 лет не установлена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции на орлистат в основном отмечались со стороны ЖКТ и были обусловлены повышенным количеством жира в кале. Обычно наблюдаемые побочные реакции слабо выражены и имеют преходящий характер. Появление этих явлений наблюдалось на начальном этапе лечения в течение первых 3 мес (но не более одного случая). При продолжительном применении орлистата количество случаев побочных явлений снижается.

Встречаются: метеоризм, сопровождающийся выделениями из прямой кишки, позывы на дефекацию, жирный/масляный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, жидкий стул, мягкий стул, включения жира в кале (стеаторея), боль/чувство дискомфорта в области живота, учащение дефекации, боль/дискомфорт в прямой кишке, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, поражение зубов и десен; гипогликемия у больных сахарным диабетом типа 2, головная боль, чувство тревоги, грипп, чувство усталости, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, дисменорея, редко: аллергические реакции (например зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия); очень редко — дивертикулит, желчнокаменная болезнь, гепатит (возможно в тяжелой степени),

буллезная сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз и ЩФ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. У пациентов, получающих варфарин или другие антикоагулянты и орлистат, может наблюдаться снижение уровня протромбина, повышение международного коэффициента нормализации (INR), что приводит к изменениям гемостатических параметров.

Взаимодействие с амитриптилином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, ферментингом, нифедипином GITS, нифедипином с замедленным высвобождением, сибутрамином, фуросемидом, каптоприлом, атенололом, глибенкламидом или этанолом не наблюдалось. Увеличивает биодоступность и гиполипидемический эффект правастатина, повышая его концентрацию в плазме на 30%. Снижение массы тела может улучшить обмен веществ у больных сахарным диабетом, вследствие чего необходимо уменьшить дозу пероральных гипогликемических средств. Лечение орлистатом потенциально может нарушить абсорбцию жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Если рекомендован прием поливитаминов, то их следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема орлистата или перед сном.

При одновременном приеме орлистата и циклоспорина отмечалось снижение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови, поэтому рекомендуется чаще проводить определение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови.

У пациентов, получающих амиодарон, следует более тщательно проводить клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ, т.к. описаны случаи снижения уровня концентрации амиодарона в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны. Прием однократной дозы орлистата 800 мг или многократных доз до 400 мг 3 раза в сутки в те-

чение 15 дней не сопровождался значительными побочными реакциями. Помимо этого, доза 240 мг 3 раза в сутки, назначенная пациентам с ожирением в течение 6 мес, не вызвала значительного усиления побочных явлений. В случае передозировки орлистата рекомендуется наблюдать пациента в течение 24 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Орлистат эффективен для продолжительного контроля массы тела (снижение массы тела, поддержание ее на соответствующем уровне и предотвращение повторного прибавления массы тела). Лечение орлистатом приводит к улучшению профиля факторов риска и заболеваний, сопутствующих ожирению (включая гиперхолестеринемию, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет типа 2) и уменьшению количества висцерального жира.

Снижение массы тела во время лечения орлистатом может сопровождаться улучшением компенсации углеводного обмена у пациентов с диабетом 2 типа, что может позволить снизить дозу гипогликемических препаратов. Для обеспечения адекватного питания пациентам рекомендуется принимать поливитаминовые препараты.

Пациентам следует придерживаться рекомендаций относительно диеты. Они должны получать сбалансированное, умеренно низкокалорийное питание, содержащее не более 30% калорий в виде жиров. Суточное потребление жиров следует распределять на три основных приема пищи.

Вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиться, если орлистат принимают на фоне питания, богатого жирами (например 2000 ккал/сут, более 30% суточного потребления калорий поступают в виде жиров, что равняется приблизительно 67 г жира). Пациенты должны знать, что чем точнее они соблюдают диету (особенно относитель-

но разрешенного количества жира), тем меньше вероятность развития побочных реакций. Диета с низким содержанием жиров уменьшает вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ и помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жира.

Если через 12 нед терапии не произошло снижение массы тела, как минимум, на 5%, прием орлистата следует прекратить.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы по 120 мг. По 7 или 21 капс. в контурной ячейковой упаковке. 3, 6 или 12 контурных ячейковых упаковок (по 7 капс.) или 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок (по 21 капс.) помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОРСОТЕН® СЛИМ (ORSOTEN® SLIM)

Орлистат* 264

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)



капс. 60 мг, уп. контурн. яч. 21,
пач. картон. 4

Орсотен® слим

СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

орсотен полуфабрикат-гранулы 112,8 мг
(в пересчете на активное вещество орлистат — 60 мг)

вспомогательное вещество полуфабриката-гранул: МКЦ

вспомогательные вещества:
МКЦ — 22,2 мг

Твердые желатиновые капсулы

корпус: титана диоксид (E171) — 0,58 мг; желатин — 28,22 мг

крышечка: титана диоксид (E171) — 0,19 мг; оксид железа желтый (E172) — 0,04 мг; желатин — 18,97 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы. Твердые, желатиновые № 3. Корпус — белого цвета; крышечка — светло-желтого цвета.

Содержимое капсул — микрогранулы или смесь порошка и микрогранул белого или почти белого цвета. Допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Ингибирующее желудочно-кишечные липазы.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Орлистат является мощным специфическим ингибитором желудочно-кишечных липаз длительного действия. Он проявляет свою терапевтическую активность в просвете желудка и тонкой кишки, образуя ковалентную связь с активным сериновым участком желудочных и панкреатических липаз. Инактивированный фермент теряет возможность гидролизировать пищевые жиры (триглицериды) в absorbируемые свободные жирные кислоты и моноглицериды. Нерасщепленные триглицериды не всасываются, что приводит к уменьшению количества калорий, усвоенных организмом, и снижению массы тела.

Таким образом, терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток.

По результатам клинических исследований, орлистат, принимаемый ежедневно в дозе 60 мг 3 раза в день, блокирует абсорбцию примерно 25% жиров, входящих в дневной рацион.

Наряду со снижением массы тела, при длительном приеме орлистата в дозе 60 мг отмечается уменьшение таких показателей как окружность талии, концентрация общего холестерина (ОХС) и концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови. После 6 мес терапии орлистатом в дозе 60 мг средняя концентрация ОХС в плазме крови снижается, в среднем, на 2,4%, ХС ЛПНП — на 3,5%. Окружность талии через 6 мес приема препарата уменьшается, в среднем, на 4,5 см.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Всасывание препарата минимально.

Распределение. V_d определить невозможно, поскольку орлистат всасывается в минимальной степени и не имеет установленной системной фармакокинетики. Орлистат более чем на 99% связан с белками плазмы крови (в основном с липопротеидами и альбуминами). Орлистат может в минимальной степени проникать в эритроциты.

Метаболизм. Метаболизм орлистата происходит в основном в стенках желудка и тонкого кишечника.

Выведение. Около 97% принятой внутрь дозы препарата выделяется через кишечник, 83% из этого количества — в неизменном виде.

Выведение орлистата и его метаболитов почками составляет менее 2% принятой дозы. Препарат полностью выводится через 3–5 дней. Выведение орлистата как у добровольцев с нормальной массой тела, так и у пациентов с ожирением аналогично.

ПОКАЗАНИЯ. Снижение массы тела у взрослых (старше 18 лет) с избыточной массой тела (ИМТ >28 кг/м²). Применяется только в сочетании с умеренной гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров пищи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к орлистату или к любому из компонентов препарата;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- сопутствующая терапия циклоспорином;
- одновременное применение прямых антикоагулянтов (варфарина);
- одновременное применение ситалиптина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Препарат Орсотен® слим не следует применять при беременности в связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность его применения.

Не установлено, проникает ли орлистат в грудное молоко, в связи с чем применение препарата Орсотен® слим в период грудного вскармливания не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, по 1 капс. (60 мг) 3 раза в день, запивая водой, непосредственно перед, во время или в течение 1 ч после каждого приема пищи.

Если прием пищи пропущен или пища не содержала жира, применение орлистата следует пропустить.

Для взрослых пациентов рекомендованная доза препарата Орсотен® слим составляет 60 мг (1 капс.) 3 раза в день с каждым основным приемом пищи в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой с низким содержанием жира. В течение суток можно принимать не более 3 капс. препарата Орсотен® слим.

Препарат Орсотен® слим следует принимать только в рекомендуемых дозах. Лечение рекомендуется проводить не более 6 мес. Полученные результаты снижения массы тела рекомендуется обсудить с врачом. Если после 12 нед

применения препарата Орсотен® слим не наблюдается снижения массы тела (т.е. снижение массы тела составляет менее 5% от исходной), необходима консультация врача для решения вопроса о продолжении приема препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции (НР) при приеме препарата Орсотен® слим, как правило, наблюдаются со стороны ЖКТ и обусловлены фармакологическим действием препарата.

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая ВОЗ: очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Ниже указана частота реакций со стороны различных органов и систем.

Клиническими исследованиями по изучению применения орлистата в дозе 60 мг продолжительностью от 18 до 24 мес установлены нежелательные реакции со стороны ЖКТ, которые в целом были легкими и обратимыми. Обычно они проявлялись в начале лечения. Соблюдение диеты с низким содержанием жира уменьшает вероятность возникновения таких реакций.

Со стороны ЖКТ: очень часто — маслянистые выделения из прямой кишки, отхождение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея; часто — боль в животе, недержание кала, жидкий стул, учащение дефекации.

Как правило, указанные побочные реакции являются слабо выраженными и транзиторными. Они возникают на ранних этапах лечения (в первые 3 мес терапии), причем у большинства пациентов было не более одного эпизода таких реакций.

Пострегистрационные исследования

В ходе пострегистрационного применения орлистата были отмечены сле-

дующие нежелательные реакции, частота которых неизвестна.

Со стороны органов кровотожения: снижение концентрации протромбина и увеличение показателя МНО в плазме крови у пациентов, принимавших орлистат одновременно с непрямыми антикоагулянтами.

Со стороны ЖКТ: незначительное кровотечение из прямой кишки, дивертикулит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: буллезная сыпь.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксию.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: желчнокаменная болезнь, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз и ЦФ в плазме крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Циклоспорин.* В нескольких исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия циклоспорина, при его одновременном применении с орлистатом, сообщается об уменьшении концентрации циклоспорина в плазме крови. Потенциально это может привести к уменьшению иммунодепрессивной эффективности последнего. Одновременное применение препарата Орсотен® слим и циклоспорина противопоказано.

Непрямые антикоагулянты. При одновременном применении варфарина или других антикоагулянтов для приема внутрь с препаратом Орсотен® слим могут изменяться значения МНО.

Жирорастворимые витамины. Прием препарата Орсотен® слим может потенциально ухудшить абсорбцию жирорастворимых витаминов (А, D, E, К и бета-каротин).

Акарбоза. Учитывая отсутствие исследований, изучающих фармакокинетические взаимодействия, не рекомендуется применять препарат Орсотен® слим одновременно с акарбозой.

Амиодарон. При одновременном применении с орлистатом отмечено уменьшение концентрации амиодарона в плазме крови после однократного приема. Клиническая значимость этого эффекта для пациентов, принимающих амиодарон, неясна. Одновременное применение препарата Орсотен® слим и амиодарона возможно только по рекомендации врача.

Отсутствие взаимодействия. Орлистат не взаимодействует с амитриптилином, фенитоином, флуоксетином, сибутрамином, фентермином, аторвастатином, правастатином, фибратами, бигуанидами, дигоксином, нифедипином, лозартаном и этанолом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении орлистата в дозе 800 мг однократно и в дозе до 400 мг 3 раза в день, ежедневно, в течение 15 дней, как у пациентов с нормальной массой тела, так и у больных с ожирением значительных нежелательных реакций не выявлено. При применении орлистата по 240 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев увеличение частоты нежелательных реакций не отмечено.

В большинстве сообщений о передозировке орлистата в постмаркетинговый период либо отсутствуют конкретные сведения о нежелательных реакциях, либо описываются нежелательные реакции, которые не отличаются от наблюдаемых при применении рекомендованных доз орлистата. В случае передозировки необходима консультация врача. При значительной передозировке орлистата рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 24 ч. Исходя из данных исследований на человеке и животных, все системные эффекты орлистата вследствие ингибирования липазы, как правило, быстро обратимы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Диета и физические упражнения являются неотъемлемой частью программы снижения массы тела. Рекомендуется начинать диетическую программу и фи-

зические упражнения до начала терапии препаратом Орсотен® слим.

Во время приема препарата Орсотен® слим необходимо придерживаться дробного, сбалансированного, умеренно гипокалорийного питания, с содержанием жира не более 30% от суточной калорийности рациона (например, при рационе 2000 ккал/день потребление жира должно составлять не более 66 г/день). Следует придерживаться полученных рекомендаций по режиму питания и физической активности как во время, так и после прекращения приема препарата.

Применение препарата Орсотен® слим приводит к увеличению содержания жира в кале уже спустя 24–48 ч после начала приема. После прекращения применения препарата Орсотен® слим содержание жира в кале обычно возвращается к исходному уровню в течение 48–72 ч.

Соблюдение диеты с низким содержанием жира уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Прием орлистата потенциально может ухудшать всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К и бета-каротин). У подавляющего большинства пациентов, получавших орлистат в ходе четырехлетних клинических исследований, концентрации витаминов А, D, Е, К и бета-каротина были в пределах нормальных значений. С профилактической целью рекомендуется принимать поливитамины на ночь.

Поскольку потеря массы тела обычно сопровождается улучшением показателей углеводного обмена, пациенты с сахарным диабетом типа 2 перед началом терапии препаратом Орсотен® слим должны проконсультироваться с врачом и, в случае необходимости, скорректировать дозу гипогликемических препаратов.

Снижение массы тела при лечении может сопровождаться снижением АД и концентрации ОХс в плазме крови. Пациентам, принимающим гипо-

тензивные или гиполипидемические препараты, следует проконсультироваться с врачом и, в случае необходимости, провести коррекцию дозы этих лекарственных препаратов.

В клинических исследованиях взаимодействия между контрацептивами для приема внутрь и орлистатом не наблюдалось. Однако орлистат может опосредованно снижать биодоступность контрацептивов для приема внутрь, что может привести к развитию нежелательной беременности. Рекомендуются применять дополнительные методы контрацепции в случае развития острой диареи.

Пациентам, страдающим заболеваниями почек, необходимо проконсультироваться с врачом, так как возможно развитие гипероксалурии и нефропатии.

Пациентам, принимающим амиодарон, варфарин или другие антикоагулянты для приема внутрь, также следует проконсультироваться с врачом до начала терапии орлистатом, поскольку возможны изменения показателя МНО.

Пациентам следует прекратить прием препарата Орсотен® слим и обратиться к врачу в случае появления симптомов: желтушное окрашивание склеры или кожи, кожный зуд, потемнение мочи и потеря аппетита.

Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами). Препарат Орсотен® слим не оказывает влияния на способность управлять автомобилем, другими видами автотранспорта и пользоваться механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 60 мг. По 21 капс. в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. 2 или 4 контурных ячейковых упаковки упакованы в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Пентоксифиллин* (*Pentoxifylline**)



Синонимы

Трентал® 400: табл. п.п.о.
пролонг. (*Представительство
Акционерного общества «Сано-
фи-авентис груп»*) 298

Периндоприла аргинин + Индапамид (*Perindopril arginine + Indapamide**)



Синонимы

Нолипрел® А: табл. п.п.о.
(*Les Laboratoires Servier*) 226
Нолипрел® А форте: табл.
п.п.о. (*Les Laboratoires Servier*) 240

Пиридоксин + Туамин + Цианокобаламин + [Лидокаин]* (*Pyridoxine + Thiamine + Cyanocobalamin + [Lidocaine]**)



Синонимы

Витаксон®: р-р для в/м
введ. (*Фармак ПАО*) 87

Повидон-йод (*Povidone-iodine*)



Синонимы

Бетадин®: р-р д/местн. и
наружн. прим. (*EGIS
Pharmaceuticals PLC*) 75

Рамиприл* (*Ramipril**)



Синонимы

Дилапрел®: капс. (*БЕРТЕКС*) 147
Хартил®: табл. (*EGIS
Pharmaceuticals PLC*) 314

**РЕТИНАЛАМИН®
(RETINALAMIN)**

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения 1 фл.

активное вещество:

ретиналамин (комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки глаз скота) 5 мг

вспомогательное вещество (стабилизатор)

глицерин 17 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ретиналамин® — комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10000 Да.

Стимулятор репарации тканей. Оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза.

Механизм действия Ретиналамина® определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Состав Ретиналамина®, действующее вещество

которого является комплексом полипептидных фракций, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных его компонентов.

ПОКАЗАНИЯ

- компенсированная первичная открытоугольная глаукома;
- диабетическая ретинопатия;
- центральная дистрофия сетчатки воспалительного и травматического генеза;
- центральная дистрофия сетчатки;
- миопическая болезнь (в составе комплексной терапии);
- центральная и периферическая тапеторетинальная абитрофия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- возраст до 18 лет — при компенсированной первичной открытоугольной глаукоме, диабетической ретинопатии, миопической болезни (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- возраст до 1 года — при центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абитрофии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности (нет данных по эффективности и безопасности). При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Взрослым

При диабетической ретинопатии, центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абитрофии — парабульбарно или в/м по 5–10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

При компенсированной первичной открытоугольной глаукоме — парабульбарно или в/м по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

При миопической болезни — парабульбарно по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10 дней. Рекомендуется в сочетании с ангиопротекторными средствами и витаминами группы В.

Препарат растворяют в 1–2 мл воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида или 0,5 % раствора прокаина (новокаина), направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования.

Детям в возрасте 1–5 лет

При центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнотрофии — парабульбарно или в/м по 2,5 мг 1 раз в сутки.

Детям в возрасте 6–18 лет

При центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнотрофии — парабульбарно или в/м по 2,5–5 мг 1 раз в сутки.

Препарат растворяют в 1–2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования. Курс лечения — 10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

Меры предосторожности при применении. Ретиналамин® следует использовать только по назначению врача! Флакон с растворенным лекарственным препаратом нельзя хранить и использовать после хранения.

Раствор препарата Ретиналамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Сведений о побочных эффектах не поступало. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. О случаях передозировки препарата не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Указание особенностей действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене. Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене отсутствуют.

Описание, при необходимости, действий врача (фельдшера), специалиста в области ветеринарии, пациента, владельца животного при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. В случае пропуска инъекции не рекомендуется вводить двойную дозу, а провести следующую инъекцию как обычно в намеченный день. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения, 5 мг. По 22 мг лиофилизата во флаконы вместимостью 5 мл. По 5 фл. помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РИНСУЛИН® НПХ (RINSULIN NPH)

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]*. 168

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Суспензия для подкожного введения 1 мл
активное вещество:

инсулин человеческий. . . 100 МЕ
вспомогательные вещества: про-
тамина сульфат — 0,34 мг; метак-
резол — 1,6 мг; фенол кристалли-
ческий — 0,65 мг; глицерол — 16

мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 2,25 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Суспензия белого цвета. При стоянии взвесь оседает. Жидкость над осадком прозрачная, бесцветная или почти бесцветная. Осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Ринсулин® НПХ является человеческим инсулином, полученным с применением технологии рекомбинантной ДНК.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин средней продолжительности действия. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека. В среднем, после п/к введения, Ринсулин® НПХ начинает действовать через 1,5 ч, максимальный эффект развивается в промежутке между 4 и 12 ч, продолжительность действия — до 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от места введения (живот,

бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Выводится почками (30–80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 1;
- сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- сахарный диабет типа 2 у беременных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата;
- гипогликемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время беременности нет, т.к. инсулин не проникает через плацентарный барьер. При планировании беременности и во время нее необходимо интенсифицировать лечение сахарного диабета. Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и постепенно повышается во II и III триместрах. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время кормления грудью нет. Однако может потребоваться снижение дозы инсулина, поэтому необходимо тщательное наблюдение в течение нескольких месяцев до стабилизации потребности в инсулине.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном

случае, на основании концентрации глюкозы в крови. В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,5 до 1 МЕ/кг массы тела (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы крови). Противопоказано в/в введение препарата Ринсулин® НПХ.

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной. Обычно препарат вводится п/к в бедро. Инъекции можно делать также в переднюю брюшную стенку, ягодицу или в область плеча в проекции дельтовидной мышцы. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. При подкожном введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения. Больные должны быть обучены правильному использованию устройства для введения инсулина.

Картриджи Ринсулин® НПХ перед использованием следует прокатать между ладонями в горизонтальном положении 10 раз и покачать для ресуспендирования инсулина до состояния, пока он не приобретет вид однородной мутной жидкости или молока. Не следует допускать появления пены, которая может помешать правильному набору дозы.

Картриджи следует тщательно проверять. Не следует использовать инсулин, если в нем после перемешивания имеются хлопья, если ко дну или стенкам картриджа прилипли твердые белые частицы, придавая ему вид замороженного.

Устройство картриджей не позволяет смешивать их содержимое с другими инсулинами непосредственно в самом картридже. Картриджи не предназначены для повторного наполнения.

При использовании картриджей с шприц-ручкой многократного применения следует соблюдать инструкцию производителя в отношении за-

правки картриджа в шприц-ручку и крепления иглы. Следует вводить препарат в соответствии с инструкцией производителя шприц-ручки. После введения необходимо отвернуть иглу, используя внешний колпачок иглы, и сразу же безопасным образом уничтожить ее. Снятие иглы сразу после инъекции обеспечивает стерильность, предотвращает утечку, попадание воздуха и возможное засорение иглы. Затем следует надеть колпачок на ручку.

При использовании мультидозовых одноразовых шприц-ручек необходимо перемешивать суспензию Ринсулин® НПХ в шприц-ручке непосредственно перед использованием. Правильно перемешанная суспензия должна быть однородно белой и мутной.

Ринсулин® НПХ в шприц-ручке нельзя использовать, если он был заморожен. При использовании предварительно заполненных мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций необходимо перед первым использованием вынуть шприц-ручку из холодильника и дать препарату достичь комнатной температуры. Необходимо следовать точным указаниям инструкции по использованию шприц-ручки, поставляемой с препаратом.

Ринсулин® НПХ в шприц-ручке и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

Иглы не следует использовать повторно. Для защиты от света шприц-ручку следует закрыть колпачком. Не хранить используемую шприц-ручку в холодильнике. Находящийся в употреблении препарат хранить при комнатной температуре (от 15 до 25 °C) не более 28 дней.

Применение картриджей с использованием многократных шприц-ручек
Картриджи с препаратом Ринсулин® НПХ могут применяться со шприц-ручкой многократного испо-

льзования Автопен Классик (*Autopen Classic* 3 ml 1 Unit (1–21 units) AN3810, *Autopen Classic* 3 ml 2 Unit (2–42 units) AN3800) производства «Оуэн Мамфорд Лтд.», Великобритания. Необходимо внимательно соблюдать указания инструкции по использованию шприц-ручки Автопен Классик для введения инсулина.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Обусловленные влиянием на углеводный обмен:* гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление потоотделения, ощущение сердцебиения, тремор, озноб, чувство голода, возбуждение, парестезии слизистой оболочки полости рта, слабость, головная боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции, при длительном применении — липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, переходящие снижения остроты зрения (обычно в начале терапии).

Если пациент отметил у себя развитие гипогликемии или у него отмечался эпизод потери сознания, ему необходимо немедленно сообщить об этом врачу. При выявлении любых других побочных эффектов, не описанных выше, пациенту также следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные β -адреноблокаторы, бромкриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфа-

мид, фенфлурамин, препараты лития, препараты содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют глюкагон, соматропин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В тяжелых случаях при потере пациентом сознания в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы); в/м, п/к, в/в — глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нельзя применять препарат, если после взбалтывания суспензия не становится белой и равномерно мутной.

На фоне терапии инсулином необходимо постоянное наблюдение концентрации глюкозы в крови.

Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть: замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипопункция коры надпочечников, гипофиза или щитовидной железы), смена места инъекции, а также взаимодействие с другими ЛС.

Дозу инсулина необходимо корректировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и сахарном диабете у лиц старше 65 лет.

Коррекция дозы инсулина может также потребоваться, если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и состояния, сопровождающиеся лихорадкой, увеличивают потребность в инсулине.

Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо производить под контролем врача.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с первичным назначением инсулина, смесей его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов возможно нарушение способности управлять транспортными средствами или различными механизмами, а также заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл. По 3 мл препарата в стеклянных картриджах с плунжерами резиновыми из каучука, обкатанных комбинированными колпачками из алюминия с диском резиновым. В каждый картридж вложен шарик из стекла с полированной поверхностью.

1. По 5 картриджей помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в пачку из картона.

2. Картридж, смонтированный в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций Ринастра. По 5 предварительно

заполненных мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций Ринастра с инструкцией по использованию шприц-ручки Ринастра помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РИНСУЛИН® Р (RINSULIN R)

*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]** 167

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Раствор для инъекций 1 мл
активное вещество:
инсулин человеческий. . . 100 МЕ
вспомогательные вещества: метакрезол — 3 мг; глицерол (глицерин) — 16 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная прозрачная жидкость.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Ринсулин® Р является человеческим инсулином, полученным с применением технологии рекомбинантной ДНК.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин короткого действия.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназы, пируваткиназы, гликогенсинтазы). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью. Продолжительность действия препаратов

инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека.

В среднем после п/к введения препарат начинает действовать через 30 мин, максимальный эффект развивается между 1 и 3 ч, продолжительность действия — 8 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от способа введения (п/к, в/м, в/в), места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. $T_{1/2}$ — несколько минут. Выводится почками (30–80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 1;
- сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- сахарный диабет типа 2 у беременных;
- неотложные состояния у больных сахарным диабетом, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата;
- гипогликемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время беременности нет, т.к. инсулин не про-

никает через плацентарный барьер. При планировании беременности и во время нее необходимо интенсифицировать лечение сахарного диабета. Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и постепенно повышается во II и III триместрах. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время кормления грудью нет. Однако может потребоваться снижение дозы инсулина, поэтому необходимо тщательное наблюдение в течение нескольких месяцев до стабилизации потребности в инсулине.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в/м и в/в. Доза и путь введения препарата определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании уровня глюкозы в крови.

В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,5 до 1 МЕ/кг массы тела (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы крови).

Препарат вводится за 30 мин до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы.

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной.

При монотерапии препаратом кратность введения составляет 3 раза в сутки (при необходимости — 5–6 раз в сутки). При суточной дозе, превышающей 0,6 МЕ/кг, необходимо вводить в виде 2 и более инъекций в различные области тела.

Препарат обычно вводится п/к в переднюю брюшную стенку. Инъекции можно делать также в бедро, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие

липодистрофий. При п/к введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения. Больные должны быть обучены правильному применению устройства для введения инсулина.

В/м и в/в препарат можно вводить только под контролем врача.

Картриджи могут быть использованы только в том случае, если их содержимое представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без видимых частиц. Нельзя применять препарат, если в растворе появился осадок.

Устройство картриджей не позволяет смешивать их содержимое с другими инсулинами непосредственно в самом картридже. Картриджи не предназначены для повторного наполнения.

При использовании картриджей следует соблюдать инструкцию производителя в отношении заправки картриджа в шприц-ручку и крепления иглы. Следует вводить препарат в соответствии с инструкцией производителя шприц-ручки.

После введения необходимо отвернуть иглу, используя внешний колпачок иглы, и сразу же безопасным образом уничтожить ее. Снятие иглы сразу после инъекции обеспечивает стерильность, предотвращает утечку, попадание воздуха и возможное засорение иглы. Затем следует надеть колпачок на ручку.

При использовании предварительно заполненных мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций необходимо перед первым использованием вынуть шприц-ручку из холодильника и дать препарату достичь комнатной температуры. Необходимо следовать точным указаниям инструкции по использованию шприц-ручки, поставляемой с препаратом.

Ринсулин® Р нельзя использовать, если он перестал быть прозрачным и бесцветным или если он был заморожен.

Ринсулин® Р в шприц-ручке и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

Иглы не следует использовать повторно.

Для защиты от света шприц-ручку следует закрыть колпачком. Не хранить используемую шприц-ручку в холодильнике. Находящийся в употреблении препарат хранить при комнатной температуре (от 15 до 25 °C) не более 28 дней.

Применение картриджей с использованием многократных шприц-ручек

Картриджи с препаратом Ринсулин® Р могут применяться со шприц-ручкой многократного использования Автопен Классик (*Autopen Classic 3 ml 1 Unit (1–21 units) AN3810, Autopen Classic 3 ml 2 Unit (2–42 units) AN3800*) производства «Оуэн Мамфорд Лтд.», Великобритания. Необходимо внимательно соблюдать указания инструкции по использованию шприц-ручки Автопен Классик для введения инсулина.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Обусловленные влиянием на углеводный обмен:* гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление пототделения, сердцебиение, тремор, чувство голода, возбуждение, парестезии (слизистой оболочки полости рта) в области рта, слабость, головная боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, отек Квинке, крайне редко — анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции, при длительном применении — липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, преходящие снижения остроты зрения (обычно в начале терапии).

Если пациент отметил у себя развитие гипогликемии или у него отмечался эпизод потери сознания, ему необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

При выявлении любых других побочных эффектов, не описанных выше, пациенту также следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромкриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебедазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют глюкагон, соматотропин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В тяжелых случаях, при потере пациентом сознания, в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы); в/м, п/к, в/в — глюкагон. После восстановле-

ния сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови.

Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть: замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гиподисфункция коры надпочечников, гипофиза или щитовидной железы), смена места инъекции, а также взаимодействие с другими ЛС. Дозу инсулина необходимо корректировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и сахарном диабете у лиц старше 65 лет.

Коррекция дозы инсулина может также потребоваться, если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с первичным назначением инсулина, сменной его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов, возможно нарушение способности управлять транспортными средствами или различными механизмами, а также заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций 100 МЕ/мл.* По 3 мл препарата в стеклянных картриджах с плунжерами резиновыми из каучука, (обкатанных) укупоренных комбинированными колпачками из алюминия с диском резиновым.

1. По 5 картриджей помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в пачку из картона.

2. Картридж, вмонтированный в пластиковую мультidosовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций Ринастра. По 5 предварительно заполненных мультidosовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций Ринастра вместе с инструкцией по использованию шприц-ручки Ринастра помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Терипаратид* (Teriparatide*)

📁 *Синонимы*

Форстео®: р-р для п/к
введ. (Lilly)..... 305

Тестостерон* (Testosterone*)

📁 *Синонимы*

Небидо®: р-р для в/м введ.
(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 216

Тиамазол* (Thiamazole*)

📁 *Синонимы*

Тирозол®: табл. п.п.о.
(МЕРК СЕРОНО)..... 282

Тиоктовая кислота (Thioctic acid)

📁 *Синонимы*

Нейролипон: капс., конц.
для р-ра д/инф. (Фармак ПАО) 222
Октолипен®: капс. (Фарм-
стандарт ОАО)..... 254
Октолипен®: табл. п.п.о.
(Фармстандарт ОАО)..... 254

ТИРОЗОЛ® (THYROZOL®)

Тиамазол* 282

МЕРК СЕРОНО



табл. п.п.о. 5 мг, бл. 10,
веч. картон. 10
Тирозол®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... 1 табл.
ядро

активное вещество:

тиамазол 5 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 200 мг

оболочка пленочная: краситель железа оксид желтый — 0,04 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 мг; титана диоксид — 1,43 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... 1 табл.



ядро

активное вещество:

тиамазол 10 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 195 мг

оболочка пленочная: краситель железа оксид желтый — 0,54 мг; краситель железа оксид красный — 0,004 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 мг; титана диоксид — 0,89 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Дозировка 5 мг:

светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон. На попереч-

ном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Антитиреоидное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антитиреоидный препарат, нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетраiodтиронина. Это свойство позволяет проводить симптоматическую терапию тиреотоксикоза, за исключением случаев развития тиреотоксикоза вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите). Тирозол® не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период различной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня T_3 и T_4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.

Снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает рецепторную активацию синтеза и выделения гипотроном тиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия однократно принятой дозы составляет почти 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Тирозол® при приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. C_{max} в плазме достигается в течение 0,4–1,2 ч. С белками плазмы крови практически не связывается. Тирозол® кумулирует в щитовидной железе, где медленно метаболизируется. Небольшие количества тиамазола обнаруживаются в грудном молоке. $T_{1/2}$ — около 3–6 ч, при печеночной недостаточности он увеличивается. Не выявлена зависимость кинетики от функционального состояния щитовидной железы. Метаболизм препарата Ти-

Т

розол® осуществляется в почках и печени, выведение препарата осуществляется почками и с желчью. Почками выводится 70% Тирозола® в течение 24 ч, причем 7–12% — в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (проводится до начала действия радиоактивного йода — в течение 4–6 мес);
- длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение (в исключительных случаях);
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тиамазолу и производным тиомочевины или любому другому компоненту препарата;
- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);
- холестаз перед началом лечения;
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином натрия во время беременности;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (содержит лактозу);
- детский возраст от 0 до 3 лет.

С осторожностью: следует применять у пациентов с зобом очень больших

размеров, сужением трахен (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печеночной недостаточности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы во время беременности может приводить к серьезным осложнениям, таким как преждевременные роды, пороки развития плода. Тем не менее, гипотиреоз, вызванный лечением неадекватными дозами, может привести к невынашиванию беременности.

Тиамазол проникает через плацентарный барьер и в крови плода может достигать такой же концентрации, что и у матери. В связи с этим, при беременности препарат должен назначаться после полной оценки пользы и риска его применения в минимально эффективной дозе (до 10 мг/сут) без дополнительного приема левотироксина натрия. Дозы тиамазола, значительно превышающие рекомендованные, могут вызывать образование зоба и гипотиреоз у плода, а также пониженную массу тела при рождении.

В период лактации лечение тиреотоксикоза препаратом Тирозол® при необходимости может быть продолжено. Так как тиамазол проникает в грудное молоко и может достигать в нем концентрации, соответствующей уровню его в крови у матери, у новорожденного возможно развитие гипотиреоза.

Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, после еды, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу назначают в один прием или разделяют на 2–3 разовые дозы. В начале лечения разовые дозы применяются в течение дня в строго определенное время.

Поддерживающую дозу следует принимать в 1 прием после завтрака.

Тиреотоксикоз: в зависимости от тяжести заболевания — 20–40 мг/сут Тирозола® в течение 3–6 нед. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 нед) переходят на прием поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

При подготовке к хирургическому лечению тиреотоксикоза: назначают 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают бета-адреноблокаторы и препараты йода.

При подготовке к лечению радиоактивным йодом: 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния.

Терапия в латентный период действия радиоактивного йода: в зависимости от тяжести заболевания — по 5–20 мг до наступления действия радиоактивного йода (4–6 мес).

Длительная тиреостатическая поддерживающая терапия: 1,25; 2,5; 10 мг/сут с дополнительным приемом небольших доз левотироксина. При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

Профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе: 10–20 мг/сут Тирозола® и 1 г калия перхлората в день в течение 8–10 дней перед приемом йодсодержащих средств.

Дозировка у детей. Не рекомендован к применению у детей от 0 до 3 лет. Детям от 3 до 17 лет препарат Тирозол® назначают в начальной дозе — по 0,3–0,5 мг/кг массы тела, которую делят на 2–3 равные дозы, ежедневно; максимально рекомендованная доза для детей с массой тела более 80 кг — 40 мг/сут.

Поддерживающая доза — по 0,2–0,3 мг/кг, при необходимости дополнительно назначают левотироксин.

Дозировка у беременных. Беременным назначают в максимально низких дозах: разовая доза — 2,5 мг, суточная — 10 мг.

При печеночной недостаточности назначают минимально эффективную дозу препарата под тщательным врачебным контролем.

При подготовке к операции пациентов с тиреотоксикозом лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3–4 нед до запланированного дня операции (в отдельных случаях — длительнее) и заканчивается за день до нее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто — агранулоцитоз (его симптомы (см. «Особые указания») могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата); очень редко — генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко — инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией.

Со стороны нервной системы: редко — обратимое изменение вкусовых ощущений, головокружение; очень редко — неврит, полинейропатия.

Со стороны ЖКТ: очень редко — увеличение слюнных желез, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — холестатическая желтуха и токсический гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания); очень редко — генерализ-

зованные высыпания на коже, алопеция, волчаночноподобный синдром.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: часто — медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко — повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При назначении тиамазола после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия тиамазола.

Недостаток йода повышает действие тиамазола.

У пациентов, принимающих тиамазол для лечения тиреотоксикоза, после достижения эутиреоидного состояния, т.е. нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), аминофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов — производных кумарина и индандиола (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, бета-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими ЛС повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает анти tireоидное действие тиамазола.

Данных о влиянии других ЛС на фармакокинетику и фармакодинамику препарата нет. Однако следует иметь в виду, что при тиреотоксикозе ускоряется метаболизм и элиминация веществ. Поэтому в ряде случаев необ-

ходимо корректировать дозу других препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При длительном приеме высоких доз препарата возможно развитие субклинического и клинического гипотиреоза, а также увеличение размеров щитовидной железы вследствие повышения уровня ТТГ. Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения состояния эутиреоза или, если это необходимо, дополнительным назначением препаратов левотироксина натрия. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием очень высоких доз тиамазола (около 120 мг в день) может приводить к развитию миелотоксических эффектов. Такие дозы препарата должны применяться только по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, при необходимости — перевод на анти tireоидный препарат другой группы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, суживающей просвет трахеи, Тирозол® назначают кратковременно в комбинации с левотироксином натрия, т.к. при длительном применении возможно увеличение зоба и еще большее сдавление трахеи. Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом (контроль уровня ТТГ, трахеального просвета). В период лечения препаратом необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Тиамазол и производные тиомочевин могут снижать чувствительность ткани щитовидной железы к лучевой терапии. Если во время лечения препаратом внезапно появляются боли в горле, затрудненное глотание, повышение температуры тела, признаки стоматита или фурункулез (возможные симптомы агранулоцитоза) следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения под-
кожных кровоизлияний или кровоте-
чений неясного генеза, генерализован-
ной кожной сыпи и зуда, упорной тош-
ноты или рвоты, желтухи, сильных
эпигастральных болей и выраженной
слабости требуется отмена препарата.
В случае раннего прекращения лече-
ния возможен рецидив заболевания.
Появление или ухудшение течения эн-
докринной офтальмопатии не являет-
ся побочным действием лечения пре-
паратом Тирозол®, проводимого дол-
жным образом. В редких случаях после
окончания лечения может возникнуть
поздний гипотиреоз, который не являет-
ся побочным действием препарата, а
связан с воспалительными и деструк-
тивными процессами в ткани щито-
видной железы, протекающими в рам-
ках основного заболевания.

*Влияние на способность управлять
транспортными средствами и меха-
низмами.* Тиамазол не оказывает вли-
яние на способность управлять транс-
портными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, по-
крытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10
мг. По 10 или 25 табл. в блистере из
ПВХ/алюминиевой фольги; по 2, 4, 5
или 10 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ТОРВАКАРД (TORVACARD)

Аторвастатин* 64

ООО «Зентива Фарма», группа
компаний Санофи

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пле-
ночной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

аторвастатин 10/20/40 мг
в виде в виде аторвастатина каль-
ция — 10,34/20,68/41,36 мг
вспомогательные вещества
ядро: магния оксид — 14/28/56 мг;
МКЦ — 70/140/280 мг; лактозы
моногидрат — 26,3/52,6/105,2 мг;

кроскармеллоза натрия — 4,5/9/18
мг; гипролоза низкодоза — 14/28/56
мг; кремния диоксид
коллоидный — 0,5/1/2,4 мг; маг-
ния стеарат — 0,7/1,4/2,8 мг
оболочка пленочная: гипромелло-
за 2910/5 — 3,5/7/14 мг; макро-
гол 6000 — 0,6/1,2 мг; титана ди-
оксид — 0,35/0,7/1,4 мг; тальк —
0,05/0,1/0,2 мг

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** От белого до почти белого
цвета овальные двояковыпуклые таб-
летки, покрытые пленочной оболочкой.
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** *Гиполипидемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гиполипи-
демическое средство из группы стати-
нов. Селективный конкурентный инги-
битор ГМГ-КоА-редуктазы — фермен-
та, превращающего 3-гидрокси-3-метил-
глутарил коэнзим А в мевалоновую
кислоту, являющуюся предшественни-
ком стеролов, включая холестерин
(ХС). Триглицериды (ТГ) и ХС в пече-
ни включаются в состав ЛПОНП, по-
ступают в плазму крови и транспорти-
руются в периферические ткани.

Т



табл. п.п.о. 10 мг или 20 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 9

ЛС-000438
Торвакард®

ЛПНП образуются из ЛПОНП в ходе взаимодействия с рецепторами ЛПНП. Аторвастатин снижает концентрацию ХС и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза ХС в печени и увеличения числа печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Снижает образование ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов. Снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами. Снижает концентрацию общего ХС на 30–46%, ЛПНП — на 41–61%, аполипопротеина В — на 34–50% и ТГ — на 14–33 %; вызывает повышение концентрации ХС-ЛПВП и аполипопротеина А.

Дозозависимо снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция высокая. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1–2 ч, $C_{\max}$ у женщин выше на 20%, AUC — ниже на 10 %; $C_{\max}$ у больных алкогольным циррозом печени — в 16 раз, AUC — в 11 раз выше нормы.

Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25 и 9 % соответственно), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Биодоступность — 12%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресис-

темным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при первом прохождении через печень.

Средний V_d — 381 л, связь с белками плазмы крови — 98%. Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксированных производных, продуктов β -окисления). *In vitro* орто- и парагидроксированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выводится через кишечник с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции).

$T_{1/2}$ — 14 ч. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20–30 ч благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится в ходе гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

- в сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина/ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ и повышения уровня холестерина/ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредриксону);
- в сочетании с диетой для лечения больных с повышенными сывороточными уровнями ТГ (тип IV по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;

- для снижения уровней общего холестерина и холестерина/ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными (в качестве дополнения к гипوليлипемической терапии, в т.ч. аутогемотрансфузии очищенной от ЛПНП крови);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (у пациентов, имеющих повышенные факторы риска возникновения ИБС — пожилой возраст старше 55 лет, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, перенесенный инсульт, гипертрофия левого желудочка, протеин-/альбуминурия, ИБС у ближайших родственников), в т.ч. на фоне дислипидемии, — вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- активные заболевания печени или повышение сывороточной активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза, печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по шкале Чайлд-Пью);
- наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции;
- беременность, период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: злоупотребление алкоголем; заболевания печени в анамнезе;

выраженные нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, заболевания скелетных мышц, сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае использования надежных методов контрацепции и при условии информированности пациентки о возможном риске лечения для плода.

Препарат Торвакард® противопоказан во время беременности. Безопасность применения у беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований применения аторвастатина у беременных не проводилось. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях развития плода после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования, проведенные на животных, показали присутствие токсического воздействия аторвастатина на репродуктивную функцию.

Лечение матерей препаратом Торвакард® может уменьшить образование мевалоната в клетках печени плода, который является предшественником ХС. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение применения гипوليлипемических ЛС во время беременности должно оказывать незначительное влияние на отдаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По этим причинам, препарат Торвакард® не следует применять женщинам, которые планируют беременность и у которых не исключается беременность. Лечение препаратом Торвакард® следует приостановить на период беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна.

Т

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, секретируются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко. У крыс концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови, аналогичны таковым в молоке. Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка женщины, принимающие препарат Торвакард®, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность. В исследованиях, проведенных на животных, аторвастатин не оказал влияния на фертильность особей мужского или женского пола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь* в любое время дня, независимо от времени приема пищи.

Перед назначением препарата Торвакард® больному необходимо рекомендовать стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии.

Начальная доза — в среднем 10 мг 1 раз в сутки. Доза варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Дозу подбирают с учетом исходных уровней ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Торвакард® необходимо каждые 2–4 нед контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. Максимальная суточная доза — 80 мг в 1 прием.

Первичная гиперхолестеринемия и смешанная гиперлипидемия. В большинстве случаев бывает достаточно назначения дозы 10 мг препарата Торвакард® 1 раз в сутки. Существенный терапевтический эффект наблюдается, как правило, через 2 нед, и максимальный терапевтический эффект обычно наблюдается уже через 4 нед. При длительном лечении этот эффект сохраняется. При определении цели лечения можно использовать приведенные ниже рекомендации (табл. 1).

Таблица 1

Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (США)

Диагностированный атеросклероз сосудов*	Наличие еще 2 или более факторов риска**	ХС-ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	
		Исходный уровень	Минимальный целевой уровень
нет	нет	≥190 (≥4,9)	<160 (<4,1)
нет	да	≥160 (≥4,1)	<130 (<3,4)
да	да или нет	≥130*** (≥3,4)	≤100 (≤2,6)

*ИБС или атеросклероз периферических сосудов (включая поражение сонных артерий, сопровождающееся клиническими симптомами).

**Включают в себя следующие: возраст (мужчины ≥45 лет, женщины ≥55 лет или ранняя менопауза, при которой не проводится заместительная терапия эстрогенами), случаи раннего развития ИБС у родственников, курение, артериальная гипертензия, подтвержденный уровень ХС-ЛПНП <35 мг/дл (<0,91 ммоль/л) и сахарный диабет. Следует вычесть один фактор риска, если уровень ХС-ЛПНП составляет ≥60 мг/дл (≥1,6 ммоль/л).

***У больных с ИБС с уровнем ХС-ЛПНП от 100 до 129 мг/дл вопрос о назначении лекарственной терапии решается врачом с учетом клинического опыта.

Рекомендации Европейского общества атеросклероза (EAS) относительно диагностики и лечения нарушений метаболизма

Цели гиполипидемической терапии Европейского общества атеросклероза. У больных с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение уровня ХС-ЛПНП <115 мг/дл (<3 ммоль/л) и общего ХС <190 мг/дл (<5 ммоль/л).

Рекомендации по лечению (национальные)

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. В исследовании у взрослых больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией терапия аторвастатином в дозе 80 мг в большинстве случаев привела к снижению уровня ХС-ЛПНП более чем на 15% (18–45%).

Применение препарата у больных с почечной недостаточностью и заболеваниями почек не оказывает влияние на уровень аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания ХС-ЛПНП при его применении, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

При применении препарата у пациентов пожилого возраста различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции разделены по системно-органным классам в соответствии с Медицинским словарем по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация ВОЗ): очень часто — $\geq 1/10$; часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко — от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко — от менее $1/10000$, включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — назофарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто — аллергические реакции; очень редко — анафилаксия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипергликемия; нечасто — гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Со стороны психики: нечасто — нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; нечасто — головокружение, парестезия, гипестезия, извращение вкуса, потеря или снижение памяти; редко — периферическая нейропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто — снижение четкости зрения; редко — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — шум в ушах; очень редко — потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — боль в области глотки и трахеи, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечасто — рвота, боль в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гепатит; редко — холестаз; очень редко — печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редко — ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов, боли в спине; нечасто — боль в шее, мышечная слабость; редко — миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение активности КФК; нечасто — лейкоцитурия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы при применении некоторых статинов:

- сексуальная дисфункция;
- депрессия;
- гинекомастия;
- случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии;

- единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении).

Сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние лекарственных препаратов на аторвастатин при одновременном применении*

Аторвастатин метаболизируется под действием изофермента СYP3A4 цитохрома P450 и является субстратом для транспортных белков, например транспортера печеночного захвата OATP1B1. Одновременное применение ЛС, которые являются ингибиторами изофермента СYP3A4 или транспортных белков, может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску миопатии. Риск также может увеличиться при одновременном применении аторвастатина с другими ЛС, которые могут вызывать миопатию, такими как производные фибровой кислоты и эзетимиб.

Ингибиторы изофермента СYP3A4. Было показано, что мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения этих лекарственных препаратов и аторвастатина, рекомендуется применять более низкие начальные и максимальные дозы аторвастатина. При применении

суточной дозы препарата Торвакард® более 40 мг рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Повышенный риск миопатии наблюдается при применении эритромицина в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами).

Исследования по взаимодействию препаратов, оценивающие влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не были проведены. Оба препарата, и амиодарон, и верапамил, как известно, ингибируют активность изофермента СYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Таким образом, следует назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина и проводить надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4. Рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение после начала терапии или в период подбора дозы ингибитора.

Грейпфрутовый сок. Содержит 1 или более компонентов, которые ингибируют изофермент СYP3A4 и могут повысить концентрацию ЛС в плазме крови, метаболизируемых под воздействием изофермента СYP3A4. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC на 20,4% для активного ортогидроксиметаболита. Большие объемы грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) повышали AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного (аторвастатина и метаболитов). Не рекомендуется сочетанное применение больших объемов грейпфрутового сока и препарата Торвакард®.

Индукторы изофермента СYP3A4. Одновременное применение аторвастати-

на с индукторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например эфавиренз, рифампицин, Зверобой продырявленный) может привести к различным снижениям концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойного механизма взаимодействия рифампицина, (индукция изофермента CYP3A4 и ингибирование транспортера печеночного захвата OATP1B1), рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина сопровождался значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Пока нет данных о влиянии рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах, и если совместной терапии нельзя избежать, следует тщательно наблюдать за пациентом, контролируя эффективность препарата.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличить системное воздействие аторвастатина. Эффект ингибирования белков-транспортеров печеночного захвата на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если совместной терапии нельзя избежать, для достижения терапевтической цели следует снизить дозу аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Гемфиброзил/производные фибровой кислоты. Монотерапия фибратами иногда сопровождается возникновением нежелательных явлений со стороны скелетной мускулатуры, в т.ч. рабдомиолиза. Риск этих явлений может таким образом увеличиться при сочетанной терапии производными фибровой кислоты и аторвастатином. Если совместной терапии нельзя избежать, следует применять наименьшие дозы аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Эзетимиб. Монотерапия эзетимибом сопровождается возникновением не-

желательных явлений со стороны скелетной мускулатуры, в т.ч. рабдомиолиза. Риск этих явлений может таким образом увеличиться при сочетанной терапии эзетимибом и аторвастатином. Если совместной терапии нельзя избежать, следует применять наименьшие дозы аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Колестинол. Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25%) при совместном применении колестинола и аторвастатина. Тем не менее, влияние на липиды было выражено больше при сочетанной терапии аторвастатином и колестинолом, чем при монотерапии каждым из препаратов.

Фузидовая кислота. Исследования по лекарственному взаимодействию аторвастатина и фузидовой кислоты не были проведены. Как и при применении с другими статинами, нежелательные явления со стороны скелетной мускулатуры, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы в период пострегистрационного применения аторвастатина совместно с фузидовой кислотой. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Состояние пациентов следует тщательно контролировать, и при возможности рассмотреть целесообразность временного прекращения совместного лечения этими препаратами.

Влияние аторвастатина на сопутствующую терапию ЛС

Дигоксин. При многократном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг, C_{ss} дигоксина немного увеличивалась. Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под надлежащим врачебным контролем.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение аторвастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Этот эффект следует учитывать при выборе перораль-

ного контрацептива для женщин, получающих препарат Торвакард®.

Варфарин. В клиническом исследовании, проведенном у пациентов, получавших варфарин длительного времени, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в день и варфарина вызывало небольшое снижение ПВ (примерно на 1,7 с) в течение первых 4 дней лечения, которое вернулось к нормальной величине в течение 15 дней терапии аторвастатином.

Несмотря на очень редкие сообщения о случаях клинически значимых антикоагулянтных взаимодействий, следует определять ПВ у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, прежде чем начать терапию и регулярно в начале терапии аторвастатином, чтобы убедиться в отсутствии существенного изменения ПВ. После того, как будет зафиксировано стабильное значение ПВ, его можно контролировать через стандартные интервалы времени, рекомендуемые для пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового ряда. При изменении дозы аторвастатина или его отмене, следует повторить такую же процедуру. Терапия аторвастатином не сопровождалась появлением кровотечения или изменениями ПВ у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

При одновременном применении аторвастатина и антацидных препаратов, содержащих магния- и алюминия гидроксиды, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35%, однако степень уменьшения концентрации ХС/ЛПНП при этом не изменялась.

Дети. Исследования по лекарственному взаимодействию были проведены только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна. При лечении детей следует принимать во внимание указанные выше взаимодействия и меры предосторожности для взрослых.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Лечение: проведение симптоматической терапии, по

мере необходимости следует проводить поддерживающую терапию. Необходимо контролировать показатели активности печеночных трансаминаз и КФК. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии препаратом Торвакард® необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей функции печени, которые следует контролировать перед началом терапии, через 6 и 12 нед после начала приема препарата Торвакард® и после каждого повышения дозы, а также периодически например каждые 6 мес. Повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии препаратом Торвакард® (обычно в первые 3 мес).

Пациенты, у которых отмечается повышение уровня активности печеночных трансаминаз, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. При ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ИБС, перенесших недавно инсульт или ТИА, была выявлена высокая частота возникновения геморрагического инсульта у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с плацебо. Повышенный риск был отмечен в начале исследования у пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга. Соотношение риска и пользы при приеме аторвастатина в дозе 80 мг пациентами, перенесшими геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга, не определено, и следует тщательно оценить

потенциальный риск геморрагического инсульта перед началом лечения препаратом Торвакард®.

Влияние на скелетную мускулатуру. Лечение препаратом Торвакард® в редких случаях может вызвать миалгию, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, состояния, потенциально опасного для жизни, характеризующегося значительным повышением активности КФК (>10 раз по сравнению с ВГН), миоглобинурией и миоглобинурией, которые могут привести к почечной недостаточности. Препарат Торвакард® может вызвать повышение активности сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загриппинных болей. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Терапию препаратом Торвакард® следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые обменные, эндокринные и водно-электролитные нарушения и неконтролируемые судороги).

Перед началом лечения. Препарат Торвакард® следует назначать с осторожностью пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Активность КФК следует измерять перед началом лечения статинами в следующих ситуациях:

- при почечной недостаточности;
- гипотиреозе;
- наличии личного или семейного анамнеза наследственных мышечных заболеваний;
- наличии данных о предыдущем токсическом влиянии на скелетную мус-

кулатуру, вызванном приемом статинов или фибратов;

- заболевании печени и/или злоупотреблении алкоголем в анамнезе;

- у пациентов старше 70 лет такое измерение необходимо при наличии других предрасполагающих факторов рабдомиолиза;

- в ситуациях, когда может произойти увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови, например при лекарственном взаимодействии и у особых групп населения, включая генетические субпопуляции.

В подобных ситуациях следует проводить оценку соотношения риска развития побочных реакций к возможной пользе лечения, кроме того, рекомендуется проводить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Если исходные показатели активности КФК значительно повышены (>5 раз, по сравнению с ВГН), начинать лечение не следует.

Измерение КФК. Определение активности КФК не следует проводить после физических нагрузок или при наличии любой вероятной альтернативной причины повышения ее показателей, т.к. это затрудняет интерпретацию результатов теста. Если исходные показатели активности КФК значительно повышены (>5 раз, по сравнению с ВГН), следует провести повторный анализ через 5–7 дней, чтобы подтвердить результаты.

В период лечения. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении болей, судорог или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Если подобные симптомы возникают у пациентов в период лечения препаратом Торвакард®, у них следует оценить активность КФК. При значительном повышении показателей (>5 раз, по сравнению с ВГН), лечение препаратом Торвакард® следует прекратить.

Таблица 2

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина при одновременном применении

Одновременно применяемое ЛС и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза, мг	Изменение AUC*	Клинические рекомендации
Типранавир, 500 мг 2 раза в день/Ритонавир, 200 мг 2 раза в день, 8 дней (14-21-й)	40 мг на 1-й день, 10 мг на 20-й день	↑ в 9,4 раза	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, не превышать суточную дозу аторвастатина более 10 мг.
Циклоспорин, 5,2 мг/кг/день, стабильная доза	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	Рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Лопинавир, 400 мг 2 раза в день/Ритонавир, 100 мг 2 раза в день, 14 дней	20 мг 1 раз в день 2 течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина. При дозе свыше 20 мг рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Кларитромицин, 500 мг 2 раза в день, 9 дней	80 мг 1 раз в день в течение 8 дней	↑ в 4,4 раза	
Саквинавир, 400 мг 2 раза в день/Ритонавир (300 мг 2 раза в день, на 5-7-й день, увеличение до 400 мг 2 раза в день на 8-й день), дни 5-18-й	40 мг 1 раз в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина.
Через 30 мин после приема аторвастатина			
Дарунавир 300 мг 2 раза в день/ Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 9 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 3,3 раза	При дозе свыше 40 мг рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Итраконазол 200 мг 1 раз в день, 4 дня	40 мг однократно	↑ в 3,3 раза	
Фозампренавир 700 мг 2 раза в день/Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 2,5 раза	
Фозампренавир 1400 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 28 дней	↑ в 1,7 раза***	Особые рекомендации отсутствуют
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в день**	40 мг однократно	↑ на 37%	Не рекомендуется сочетанное применение больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина
Дилтиазем 240 мг 1 раз в день, 28 дней	40 мг однократно	↑ на 51%	После начала лечения или коррекции дозы дилтиазема рекомендуется проведение соответствующего клинического мониторинга этих пациентов
Эритромицин 500 мг 4 раза в день, 7 дней	10 мг однократно	↑ на 33%***	Рекомендуется применение наименьшей максимальной дозы и проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	↑ на 18%	Особые рекомендации отсутствуют
Циметидин 300 4 раза в день, 2 нед	10 мг 1 раз в день 4 нед	↓ менее чем на 1%***	Особые рекомендации отсутствуют
Суспензии антацидов содержащих магния и алюминия гидроксиды 30 мл 4 раза в день, 2 нед	10 мг 1 раз в день 4 нед	↓ на 35%	Особые рекомендации отсутствуют

Одновременно применяемое ЛС и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза, мг	Изменение АУС*	Клинические рекомендации
Эфавиренз 600 мг 1 раз в день 14 дней	10 мг 1 раз в день 3 дня	↓ на 41%	Особые рекомендации отсутствуют
Рифампицин 600 мг 1 раз в день 7 дней (одновременный прием)	40 мг однократно	↑ на 30%	Если нельзя избежать сочетанной терапии, рекомендуется одновременный прием рифампицина с аторвастатином под клиническим мониторингом
Рифампицин 600 мг 1 раз в день 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	↓ на 80%	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день, 7 дней	40 мг однократно	↑ на 35%	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов
Фенофибрат 160 мг 1 раз в день, 7 дней	40 мг однократно	↑ на 3%	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов

* Данные, приведенные в качестве кратного изменения, представляют собой простое отношение между одновременным применением и монотерапией аторвастатином (т.е. 1 раз = без изменений). Данные, приведенные как процентное изменение, отражают процентную разницу по отношению к монотерапии аторвастатином (т.е. 0% = отсутствие изменений).

** Содержит 1 или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и может повысить концентрацию ЛС в плазме крови, метаболизируемых под воздействием изофермента CYP3A4. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводит к снижению АУС активного ортогидроксिमетаболита на 20,4%. Большие объемы грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) повышали АУС аторвастатина в 2,5 раза и АУС активного аторвастатина и метаболитов.

*** Общая эквивалентная активность аторвастатина. Увеличение обозначается как ↑, снижение — ↓

Если мышечные симптомы являются серьезными и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если показатели активности КФК не превышают ВГН менее чем в 5 раз, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Торвакард®.

При разрешении симптомов и возвращении показателей КФК до нормальных значений может быть принято решение о назначении повторного курса аторвастатина или введения альтернативного статина в самой низкой дозе под тщательным наблюдением. Лечение аторвастатином следует прекратить при клинически значимом повышении активности КФК (>10 раз, по сравнению с ВГН), либо при диагностировании рабдомиолиза, либо при подозрении на него.

Сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами

Риск рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина и некоторых ЛС, которые могут увеличить концентрацию аторвастати-

на в плазме крови, таких как мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 или транспортных белков (например циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, дельавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). Риск миопатии также может повыситься при одновременном применении гемфиброзила и других производных фибровой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) и зетимиба. При возможности вместо этих ЛС следует применять альтернативные (не взаимодействующие) препараты.

В случаях, когда необходимо одновременное применение этих лекарственных препаратов и аторвастатина, следует тщательно оценить потенциальные пользу и риск сопутствующей терапии. Когда пациенты получают лекарственные препараты, которые увеличивают концентрацию аторвастатина в плазме

Т

крови, рекомендуется назначать препарат Торвакард® в минимальной максимальной дозе. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А4, рекомендуется применять минимальную начальную дозу препарата Торвакард® и установить клиническое наблюдение за состоянием этих пациентов.

Одновременное применение препарата Торвакард® и фузидовой кислоты не рекомендуется, поэтому может быть принято решение о временном прекращении лечения препаратом Торвакард® на период терапии фузидовой кислотой.

Применение у детей. Безопасность применения препарата у детей не установлена.

Интерстициальная болезнь легких. При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно при длительной терапии, были зарегистрированы редкие случаи возникновения интерстициальной болезни легких. Ее проявления могут включать в себя одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких терапию препаратом Торвакард® следует прекратить.

Сахарный диабет. Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², гипертриглицеридемия, арте-

риальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями. Препарат Торвакард® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, прием данного препарата противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.** Препарат Торвакард® оказывает незначительное влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 10 табл. в блистере из Al/Al. По 3 или 9 бл. помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРЕНТАЛ® 400 (TRENAL® 400)

Пентоксифиллин* 272

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.

активное вещество:

пентоксифиллин 400 мг
вспомогательные вещества: повидон — 10 мг; гизеллюза (гидроксипропилцеллюлоза) — 140 мг; тальк — 12,5 мг; магния стеарат — 2,5 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 10,902 мг; титана диоксид (E171) — 2,68 мг; тальк — 0,82 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 6000 — 0,55 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. С одной стороны таблетки — гравировка «АТА».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Вазодилатирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Трентал® 400 уменьшает вязкость крови и улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет улучшения нарушенной деформируемости эритроцитов; уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов; снижения концентрации фибриногена; снижения активности лейкоцитов и уменьшения адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов.

В качестве действующего вещества препарат Трентал® 400 содержит производное ксантина — пентоксифиллин. Механизм его действия связан с ингибированием ФДЭ и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови.

Оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает ОПСС и незначительно расширяет коронарные сосуды.



табл. пролонг. действия п.п.о.
400 мг, бл. 10, пач. картон. 2, 6
Трентал® 400

Пентоксифиллин обладает слабым положительным инотропным эффектом на сердце. Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

Лечение препаратом Трентал® 400 приводит к улучшению симптоматики нарушений мозгового кровообращения.

При окклюзионных заболеваниях периферических артерий применение препарата Трентал® 400 приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог в икроножных мышцах и исчезновению болей в покое.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь пентоксифиллин почти полностью всасывается.

Пентоксифиллин подвергается эффекту первичного прохождения через печень. Абсолютная биодоступность исходной субстанции составляет $(19 \pm 13)\%$. Концентрация основного активного метаболита 1-(5-гидроксигексил)-3,7-диметилксантина (метаболит I) в плазме крови в два раза превышает концентрацию исходного пентоксифиллина. Метаболит I находится с пентоксифиллином в обратимом биохимическом редокс-равновесии. Поэтому пентоксифиллин и метаболит I рассматриваются вместе как активная единица. Вследствие этого доступность активной субстанции значительно больше. Пролонгированное высвобождение пентоксифиллина позволяет поддерживать его постоянную (беспиковую) концентрацию в крови, что обеспечивает лучшую переносимость препарата в данной лекарственной форме.

$T_{1/2}$ пентоксифиллина после приема внутрь составляет 1,6 ч.

Пентоксифиллин полностью метаболизируется и более чем 90% выводится через почки в форме неконъюгированных водорастворимых метаболитов.

Пациенты с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек выведение метаболитов замедляется.

Пациенты с нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени Т_{1/2} пентоксифиллина удлинняется и абсолютная биодоступность увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

- окклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза (например перемежающаяся хромота, диабетическая ангиопатия);
- трофические нарушения (например трофические язвы голени, гангрена);
- нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как например снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния;
- нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза;
- отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или любому вспомогательному веществу препарата;
- массивные кровотечения (риск усиления кровотечения);
- обширные кровоизлияния в сетчатку глаза (риск усиления кровотечения);
- кровоизлияние в головной мозг;
- острый инфаркт миокарда;
- беременность (недостаточно данных);
- период лактации (недостаточно данных);
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

- тяжелые нарушения ритма сердца (риск ухудшения аритмии);
- артериальная гипотензия (риск дальнейшего снижения АД — см. «Способ применения и дозы»);
- хроническая сердечная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушенная функция почек (Cl

креатинина ниже 30 мл/мин) (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов), см. «Способ применения и дозы»);

- тяжелые нарушения функции печени (риск аккумуляции и повышенный риск побочных эффектов), см. «Способ применения и дозы»);
- состояние после недавно перенесенного оперативного вмешательства;
- пациенты с повышенной склонностью к кровотечениям, например в результате использования антикоагулянтов (в т.ч. непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений), см. «Взаимодействие»);
- одновременное применение с гипогликемическими средствами (инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь см. «Взаимодействие»);
- одновременное применение с ципрофлоксацином (см. «Взаимодействие»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Препарат Трентал® 400 не рекомендуется к применению при беременности (т.к. недостаточно данных). Пентоксифиллин проникает в грудное молоко в незначительных количествах. При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание (учитывая отсутствие опыта применения).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, проглатывая целиком, во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.

Обычная доза — 1 табл. препарата Трентал® 400 2 или 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 1200 мг.

У пациентов с нарушенной функцией почек (Cl креатинина ниже 30

мл/мин) дозировка может быть снижена до 1–2 табл./сут.

Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким АД, а также у лиц, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения АД (пациенты с тяжелой формой ИБС или гемодинамически значимым стенозом сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже представлены побочные реакции, которые отмечались в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата (частота неизвестна).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги.

Нарушения психики: агитация, нарушения сна, тревога.

Со стороны сердца: тахикардия, аритмия, снижение АД, стенокардия.

Со стороны сосудов: приливы крови к кожным покровам, кровотечения (в т.ч. кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника).

Со стороны пищеварительной системы: ксеростомия (сухость полости рта), анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение активности ЩФ.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гипоприфибриногенемия.

Со стороны органа зрения: нарушения зрения, скотома.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожный зуд, эритема (покрасне-

ние кожи), крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки.

Со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивные средства.* Пентоксифиллин повышает риск развития артериальной гипотензии при одновременном применении с гипотензивными средствами (например ингибиторы АПФ) или другими ЛС, обладающими потенциальным антигипертензивным эффектом (например нитраты).

ЛС, влияющие на свертывающую систему крови. Пентоксифиллин может усиливать действие ЛС, влияющих на свертывающую систему крови (прямые и непрямые антикоагулянты, тромболитики, антибиотики, такие как цефалоспорины).

При совместном применении пентоксифиллина и непрямых антикоагулянтов (антагонисты витамина К) в постмаркетинговых исследованиях отмечались случаи усиления антикоагулянтного действия (риск развития кровотечений). Поэтому в начале приема пентоксифиллина или изменении его дозы рекомендуется контролировать степень выраженности антикоагулянтного действия у пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов, например проводить регулярный контроль МНО.

Циметидин. Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов).

Другие ксантины. Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.

Гипогликемические средства (инсулины и гипогликемические средства для приема внутрь). Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться при одновременном

применении пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль состояния таких пациентов, включая регулярный гликемический контроль.

Теофиллин. У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и теофиллина отмечается увеличение концентрации теофиллина. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий, связанных с теофиллином.

Ципрофлоксацин. У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и ципрофлоксацина отмечается увеличение концентрации пентоксифиллина в плазме крови. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий, связанных с применением данной комбинации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головокружение, тошнота, рвота (типа кофейной гущи), падение АД, тахикардия, аритмия, покраснение кожных покровов, потеря сознания, озноб, арефлексия, тонико-клонические судороги. В случае возникновения описанных выше нарушений необходимо срочно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическое. Особое внимание должно быть направлено на поддержание АД и функции дыхания. Судорожные припадки снимают введением диазепам. При появлении первых признаков передозировки (потливость, тошнота, цианоз) немедленно прекращают прием препарата. Если препарат принят недавно, следует обеспечить меры, направленные на предотвращение дальнейшего всасывания препарата путем его выведения (промывание желудка) или замедления всасывания (например прием активированного угля). Особое внимание должно быть направлено на поддержание АД и функции дыхания. При судорожных припадках вводят диазепам. Специфический антидот неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение следует проводить под контролем АД. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз пентоксифиллина может вызвать выраженную гипогликемию (может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств и проведение гликемического контроля).

При назначении препарата Трентал® 400 одновременно с антикоагулянтами необходим контроль показателей свертывающей системы крови.

У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим регулярный контроль гемоглобина и гематокрита.

Пациентам с низким и нестабильным АД необходимо уменьшить дозу пентоксифиллина.

У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно.

Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности. Учитывая возможные побочные эффекты (например головокружение), следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 или 6 бл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Троксерутин*
(Troxerutin*)

☞ *Синонимы*

Троксерутин Врамед: гель д/наружн. прим., капс. (Sopharma AD) . . . 303

ТРОКСЕРУТИН ВРАМЕД
(TROXERUTIN VRAMED)

Троксерутин* 303

Sopharma AD (Болгария)

**СОСТАВ**

☛ **Капсулы** 1 капс.
активное вещество:

троксерутин 300 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 5 мг; кремния диоксид коллоидный — 8 мг; макрогол 6000 — 15 мг; магния стеарат — 7 мг

капсула: титана диоксид — 2%; краситель хинолиновый желтый — 0,75%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0059%; желатин — до 100%

☛ **Гель для наружного применения** 40 г

активное вещество:

троксерутин 0,8 г
вспомогательные вещества: карбомер 940 — 0,24 г; динатрия эдетат — 0,02 г; бензалкония гидрохлорид — 0,023 г; натрия гидроксид — 0,084 г; вода очищенная — 38,833 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсулы: твердые, желатиновые, № 1 желтого цвета.

Содержимое капсул — гранулы или спрессованная масса, принимающая форму капсулы, от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Гель: однородный, желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Венотонизирующее, ангиопротективное, противовоспалительное, противоотечное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флавоноид (производное рутина), обладает Р-витаминной активностью; оказывает венотонизирующее, ангиопротекторное, противовоспалительное и противоотечное действие; уменьшает проницаемость и ломкость капилляров.

Его фармакодинамические свойства связаны с участием биофлавоноидов троксерутина в окислительно-восстановительных процессах и ингибировании гиалуронидазы. Подавляя гиалуронидазу, троксерутин стабилизирует гиалуроновую кислоту клеточных оболочек и уменьшает их проницаемость. Обладает антиоксидантной активностью, в результате чего предотвращает окисление аскорбиновой кислоты, адреналина и липидов. Кроме того, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток при воздействии на нее различных факторов. Троксерутин снижает экссудативное воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание тромбоцитов к ее поверхности. В результате лечения троксерутином исчезает чувство тяжести в ногах, уменьшается отечность тканей, улучшается трофика.

Т

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Капсулы*
Хорошо всасывается при применении внутрь. $C_{\max}$ в плазме достигается между 2-м и 8-м ч. Второй максимум плазменной концентрации наблюдают на 30-м ч после приема препарата.

Гель

Троксерутин хорошо всасывается с поверхности кожи при его нанесении в виде геля. Активное вещество проникает в кровеносные сосуды подкожной ткани. При местном применении не вызывает системное действие на органы, т.к. не наблюдается значительное проникновение троксерутина в общее кровообращение.

ПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм*

- хроническая венозная недостаточность;
- варикозное расширение вен;
- тромбоз (в т.ч. поверхностный);
- посттромботический синдром;
- посттравматический отек мягких тканей.

Для капсул дополнительно

- варикозный дерматит, варикозные язвы;
- геморрой (для облегчения симптомов);
- в комплексном лечении диабетической ретинопатии.

Для геля дополнительно

- перифлебит и флеботромбоз;
- гематома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм*

- гиперчувствительность к троксерутину или вспомогательным веществам, входящим в состав капсул и геля;
- детский возраст до 18 лет.

Для капсул дополнительно

- язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит в фазе обострения;
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозный синдром мальабсорбции;
- беременность (I триместр).

С осторожностью: почечная недостаточность (при длительном применении).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Капсулы*

В первые 3 мес беременности не рекомендуется использование лекарственного препарата троксерутин. В течение II и III триместра беременности и при грудном вскармливании назначение препарата требует учитывать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

Гель

Нет данных о неблагоприятном влиянии на развитие при применении препарата в первые месяцы беременности, поэтому нет противопоказаний его назначения беременным женщинам. Нет данных об экскреции препарата в грудное молоко, поэтому троксерутин в виде геля можно назначать женщинам в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Капсулы*

Внутрь, во время еды.

Начальная доза для взрослых — 1 капс. 2–3 раза в сутки, до полного исчезновения симптомов. Для поддерживающего лечения — по 1 капс. в сутки в течение 3–4 нед.

Опыт применения препарата у детей ограничен, поэтому не рекомендуется назначать его детям.

Гель

Наружно. Гель наносят 2 раза в сутки утром и вечером, осторожно втирая его в пораженные участки кожи легкими массирующими движениями. При необходимости гель можно применять в виде компрессов и окклюзионных повязок.

Троксерутин Врамед гель не применяется у детей.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Общие для всех лекарственных форм*

Редко наблюдаются побочные эффекты.

Со стороны кожных покровов: эритема и зуд (для геля — при длительном применении).

Для капсул дополнительно

Со стороны ЖКТ: редко — тошнота, рвота, боль в желудке, метеоризм, диарея и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.

Общие нарушения: редко — головная боль.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нет данных о неблагоприятном взаимодействии троксерутина с другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Нет данных о передозировке препарата при его применении внутрь или наружно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Капсулы

Троксерутин неэффективен при отеках, вызванных сопутствующими заболеваниями печени, почек и сердца. Краситель Е110 может вызвать аллергические реакции.

Гель

Реакция геля (рН) соответствует таковой кожи, поэтому при наружном применении гель не вызывает ее раздражение и реакции гиперчувствительности. Гель не нарушает нормальные физиологические свойства кожи (прохождение через поры, кислотно-щелочное равновесие, проницаемость), т.к. он создан на водной основе.

Общее для всех лекарственных форм
Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстроты психомоторных реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 300 мг. В блистерах из бесцветной ПВХ-пленки и фольги алюминиевой по 10 шт.; в пачке картонной 5 бл.

Гель для наружного применения, 2%. В тубах алюминиевых мембранных, с внутренним лаковым покрытием, по 40 г; в пачке картонной 1 туба.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ФОРСТЕО® (FORSTEO)

Терипаратид* 282

Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария)



р-р для п/к введ. 250 мкг/мл,
шпр.-ручк. 2,4 мл, пач. картон. 1

Форстео®

СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл

активное вещество:

терипаратид. 250 мкг

вспомогательные вещества: уксусная кислота ледяная — 0,41 мг; натрия ацетат (безводный) — 0,1 мг; маннитол — 45,4 мг; метакрезол — 3 мг; 10% раствор хлористоводородной кислоты и/или 10% раствор натрия гидроксида — q.s. для установления необходимого рН; вода для инъекций — q.s. до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветный прозрачный раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Регулирующее кальций-фосфорный обмен.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Терипаратид — рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (ПТГ), получаемый с использованием штамма Esc-



herichia coli (с помощью технологии рекомбинирования ДНК). Эндогенный ПТГ, представляющий собой последовательность из 84 аминокислотных остатков, является основным регулятором кальциевого и фосфорного метаболизма в костях и почках. Терапаратид (рекомбинантный человеческий ПТГ (1–34) является активным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками.

Фармакодинамические свойства

Биологическое действие ПТГ осуществляется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терапаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ.

Ежедневное однократное введение терапаратиды стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Это подтверждается повышением содержания маркеров образования костной ткани в сыворотке крови: костно-специфической ЩФ и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP). Повышение содержания маркеров образования костной ткани сопровождается вторичным повышением уровня маркеров костной резорбции в моче: N-телопептида (NTX) и дезоксипиридинолина (DPD), что отражает физиологическое взаимодействие процессов формирования и резорбции костной ткани в ремоделировании скелета.

Через 2 ч после введения терапаратиды наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного кальция, которое достигает мак-

симальных значений через 4–6 ч и возвращается к исходным показателям в течение 16–24 ч. Кроме того, может наблюдаться транзиторная фосфатурия и незначительное кратковременное снижение содержания фосфора в сыворотке крови.

Клиническая эффективность

Постменопаузальный остеопороз

В основное клиническое исследование терапаратиды было включено 1637 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, средний возраст которых составил 69,5 лет.

На момент начала исследования 90% пациенток перенесли 1 или более переломов позвонков и средняя минеральная плотность костной ткани (МПКТ) позвонков была эквивалентна Т-критерию –2,6. Все пациентки ежедневно принимали 1000 мг кальция и, по меньшей мере, 400 МЕ витамина D. Результаты терапии терапаратидом в течение до 24 мес (средняя длительность терапии составляла 19 мес) свидетельствуют о статистически значимом снижении частоты переломов. Частота возникновения новых переломов позвонков (≥ 1 перелома, по результатам рентгенографии в начале и в конце исследования) в группе терапаратиды и в группе плацебо составила 5% и 14,3% соответственно ($p \leq 0,001$ по сравнению с группой плацебо, снижение относительного риска – 65%).

Частота возникновения множественных переломов позвонков (≥ 2 переломов, по результатам рентгенографии в начале и в конце исследования) в группе терапаратиды и в группе плацебо составила 1,1% и 4,9% соответственно ($p \leq 0,001$ по сравнению с группой плацебо, снижение относительного риска – 77%).

Частота возникновения невертебральных низкоэнергетических переломов (переломов при минимальной травме) в группе терапаратиды и в группе плацебо составила 2,6% и 5,5% соответственно ($p \leq 0,025$ по сравнению с группой

плацебо, снижение относительного риска –53%). Частота возникновения основных невертебральных низкоэнергетических переломов (бедренная кость, лучевая кость, плечевая кость, ребра, кости таза) в группе терипаратида и в группе плацебо составила 1,5% и 3,9% соответственно ($p < 0,025$ по сравнению с группой плацебо, снижение относительного риска –62%). После 19 мес лечения (средняя длительность терапии) было отмечено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости по сравнению с плацебо на 9% и 4% соответственно ($p < 0,001$).

Наблюдение после окончания терапии. После окончания терапии терипаратидом 1262 женщины с постменопаузным остеопорозом из основного исследования были включены в катмнестическое исследование. Основная цель исследования заключалась в сборе данных по безопасности терипаратида. В течение этого наблюдательного периода была разрешена другая терапия остеопороза и проводилась дополнительная оценка переломов позвонков. В среднем в течение 18 мес после прекращения терапии терипаратидом в группе пациентов, ранее принимавших терипаратид, число пациенток, по меньшей мере с одним новым переломом позвонка, было ниже на 41% по сравнению с группой плацебо ($p = 0,004$).

В рамках открытого исследования 503 пациентки с постменопаузальным тяжелым остеопорозом и низкоэнергетическими переломами (переломы при минимальной травме) в течение предшествующих 3 лет (83% ранее получали терапию по поводу остеопороза) получали терипаратид на протяжении 24 мес. По истечении 24 мес МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедренной кости увеличилась по сравнению с началом исследования в среднем на 10,5%, 2,6% и 3,9% соот-

ветственно. С 18 до 24 мес МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедренной кости увеличилась на 1,4%, 1,2% и 1,6% соответственно.

Остеопороз у мужчин

В клиническом исследовании мужчин с остеопорозом, обусловленным гипогонадизмом (определенным по низкому уровню свободного тестостерона утром или повышенной концентрации ФСТ или ЛГ) или с идиопатическим остеопорозом приняли участие 437 пациентов, средний возраст которых составил 58,7 лет. На момент начала исследования МПКТ позвонков и шейки бедренной кости по Т-критерию составила от –2,2 до –2,1 соответственно. На момент начала исследования у 35% пациентов в анамнезе имели место переломы позвонков, у 59% пациентов — переломы другой локализации. Ежедневно все пациенты принимали 1000 мг кальция и, по меньшей мере, 400 МЕ витамина D. Значительное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника было отмечено через 3 мес. После 12 мес терапии МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 5% и 1% соответственно, по сравнению с плацебо.

Остеопороз при длительной терапии ГКС

Эффективность терипаратида при остеопорозе, обусловленном длительным лечением ГКС, была доказана в ходе 18-месячного рандомизированного двойного слепого клинического исследования с активным препаратом сравнения (алендронат 10 мг/день; 428 пациентов, средний возраст которых составил 57 лет). На момент начала исследования у 28% пациентов был зарегистрирован 1 и более перелом позвонков. Ежедневно все пациенты принимали 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D. В исследование было включено 277 женщин в постменопаузальном периоде, 67 женщин в пременопаузальном периоде и 83 мужчины. После 18 мес тера-

пии МПКТ поясничного отдела позвоночника увеличилась на 7,2% (на 3,4% в группе алендроната, $p<0,001$), МПКТ проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 3,6% (на 2,2% в группе алендроната, $p<0,01$), МПКТ шейки бедра увеличилась на 3,7% (на 2,1% в группе алендроната, $p<0,05$).

У пациентов, принимавших терипаратид, в период исследования от 18 до 24 мес терапии МПКТ поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра увеличилась дополнительно на 1,7%, 0,9%, и 0,4% соответственно.

В группе терипаратида после 36 мес терапии новые переломы позвонков были выявлены у 1,7% пациентов (7,7% в группе алендроната, $p=0,01$), новые невертебральные переломы выявлены у 7,5% пациентов (7% в группе алендроната, $p=0,84$).

У женщин в перименопаузальном периоде после 18 мес терапии увеличение МПКТ было значительно выше в группе терипаратида по сравнению с алендронатом: МПКТ поясничного отдела позвоночника увеличилась на 4,2% (–1,9% в группе алендроната, $p<0,001$), МПКТ проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 3,8% (0,9% в группе алендроната, $p=0,005$).

Процессы минерализации происходят без признаков токсического действия на клетки костной ткани, а сформированная под воздействием терипаратида костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной костной ткани и фиброза костного мозга). Терипаратид снижает риск развития переломов независимо от возраста, исходных показателей костного метаболизма или величины МПКТ (снижение относительного риска возникновения новых переломов составляет 65%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание. Терипаратид хорошо всасывается при п/к введении.

Распределение. Абсолютная биодоступность препарата составляет приблизительно 95%. V_d приблизительно равен 1,7 л/кг. C_{max} терипаратида достигается через 30 мин после п/к введения 20 мкг препарата и превышает в 4–5 раз верхнюю границу нормального уровня ПТГ, с последующим снижением концентрации до неопределяемых величин в течение 3 ч.

Метаболизм и выведение. $T_{1/2}$ терипаратида при п/к введении составляет около 1 ч, что отражает время, требующее на абсорбцию. Периферический метаболизм ПТГ происходит преимущественно в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующей экскрецией через почки. Подобно эндогенному ПТГ терипаратид не накапливается в костях или других тканях. Влияние возраста (возрастная группа от 31 до 85 лет) на фармакокинетику терипаратида не отмечено. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (С₁ креатинина от 30 до 72 мл/мин) фармакокинетика препарата не изменяется.

Несмотря на то, что системная экспозиция терипаратида у мужчин ниже на 20–30%, чем у женщин, рекомендуемая доза терипаратида не меняется в зависимости от пола.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение следующих заболеваний и состояний:

- остеопороз у женщин в постменопаузальном периоде;
- первичный остеопороз или остеопороз, обусловленный гипогонадизмом, у мужчин;
- остеопороз с повышенным риском переломов, обусловленный длительной системной терапией ГКС, у мужчин и женщин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным веществам препарата;
- предшествующая гиперкальциемия;
- тяжелая почечная недостаточность;

- метаболические заболевания костей (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза и остеопороза, обусловленного длительной системной терапией ГКС;
- повышение активности ЩФ неясного генеза;
- предшествующая лучевая терапия костей скелета;
- метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе;
- беременность;
- лактация;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: больные в стадии обострения мочекаменной болезни или недавно ее перенесшие (из-за возможного ухудшения состояния), при этом следует контролировать экскрецию кальция с мочой; больные с умеренными нарушениями функции почек; гиповитаминоз D, клинически значимая гипокальциемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Влияние лечения терипаратидом на развитие плода у человека не изучалось. Применение препарата у беременных женщин противопоказано.

Клинических исследований, направленных на выяснение, проникает ли терипаратид в грудное молоко, не проводилось. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в область бедра или живота. Рекомендованная доза терипаратида составляет 20 мкг, вводится 1 раз в день. Максимальная продолжительность лечения терипаратидом составляет 24 мес.

Эффективность и безопасность терипаратида при терапии более 2 лет не изучалась; вследствие этого терапия терипаратидом длительностью более 24 мес в течение жизни пациента не рекомендуется.

Рекомендуется дополнительное назначение кальция и витамина D, если

они поступают с пищей в недостаточном количестве. Дозировка не зависит от возраста пациента. Пациент должен быть обучен технике введения препарата (см. «Руководство по использованию шприц-ручки»).

Инструкция по использованию шприц-ручки

Препарат Форстео® представляет собой раствор в шприц-ручке, предназначенной для индивидуального использования. Для каждой инъекции требуется новая стерильная игла. Каждая упаковка с препаратом Форстео® содержит Руководство для пациентов, подробно описывающее правила обращения со шприц-ручкой.

Иглы для инъекций в комплект не входят. Шприц-ручка может использоваться с иглами для инсулиновых шприц-ручек (*Becton Dickinson*). Препарат должен вводиться сразу после того, как шприц-ручка извлечена из холодильника. После каждой инъекции шприц-ручка должна быть помещена в холодильник.

Колтер™ инъекция терипаратида. Руководство по применению

Перед использованием новой шприц-ручки Колтер™ следует полностью ознакомиться с данным Руководством по применению (на обеих сторонах).

Во время использования шприц-ручки Колтер™ необходимо четко следовать инструкциям.

Никому нельзя передавать свою шприц-ручку и свои иглы, т.к. это может привести к передаче инфекции.

Шприц-ручка Колтер™ содержит дозу лекарственного препарата на 28 дней.

Детали шприц-ручки Колтер™*

Пусковая кнопка (черная), стержень (желтый) с красной полосой, корпус (синий), картридж для лекарства, колпачок (белый), бумажный язычок, внутренний защитный колпачок, внешний защитный колпачок. (Иглы не входят в комплект. Для работы с данным устройством могут быть ис-

пользованы иглы *Becton, Dickinson and Company (BD)* 29–31 калибра).

Перед каждой инъекцией необходимо вымыть руки. Подготовить место инъекции в соответствии с указаниями лечащего врача.

1. Снять белый колпачок.

2. Прикрепить новую иглу:

- сорвать бумажный язычок;

- вставить иглу непосредственно в картридж с лекарственным препаратом;

- плотно прикрутить иглу;

- снять внешний защитный колпачок и отложить в сторону, не выбрасывая.

3. Установить дозу:

- оттянуть черную пусковую кнопку до упора (если оттянуть черную пусковую кнопку не удастся, следует обратиться к разделу *Устранение неисправностей*, проблема Д, на оборотной стороне);

- убедиться, что видна красная полоса;
- снять внутренний защитный колпачок и выбросить его.

4. Ввести дозу:

- аккуратно оттянуть участок кожи на бедре или животе и ввести иглу п/к;
- нажать черную пусковую кнопку до упора. Удерживая, медленно сосчитать до 5. Затем извлечь иглу.

5. Проверить дозу после инъекции:

- после извлечения иглы убедиться, что черная пусковая кнопка вдавлена до упора. Если желтый стержень не виден, инъекция была проведена правильно. Пациент не должен видеть желтый стержень. Если желтый стержень виден после проведения инъекции, не проводить повторную инъекцию в тот же день. Пациент должен установить шприц-ручку Колтер™ в исходное положение (см. *Устранение неисправностей*, проблема А, на оборотной стороне).

6. Удалить иглу:

- надеть внешний защитный колпачок на иглу;

- полностью открутить иглу, 3–5 раз повернув внешний защитный колпачок;
- снять иглу и утилизировать в соответствии с рекомендациями лечащего врача;

- снова надеть белый колпачок, поместить шприц-ручку Колтер™ в холодильник сразу же после использования.

Шприц-ручка Колтер™ инъекция терипаратида, устранение неисправностей
А. Желтый стержень по-прежнему виден, хотя пациент нажал черную пусковую кнопку. Как ему вернуть шприц-ручку Колтер™ в исходное положение?

Чтобы вернуть шприц-ручку Колтер™ в исходное положение, необходимо следовать нижеприведенным указаниям.

1) Если пациент уже произвел инъекцию, не производить повторную инъекцию в тот же день.

2) Удалить иглу.

3) Прикрепить новую иглу, снять внешний защитный колпачок и отложить в сторону, не выбрасывая.

4) Оттянуть черную пусковую кнопку до упора. Убедиться, что видна красная полоса.

5) Снять и выбросить внутренний защитный колпачок.

6) Направить иглу в пустую емкость. Вдавить черную пусковую кнопку до упора. Удерживая, медленно досчитать до 5. Пациент может увидеть вытекающую жидкость или капли жидкости. По окончании процедуры, черная пусковая кнопка должна быть вжата до упора.

7) Если желтый стержень по-прежнему виден, следует связаться с Компанией или лечащим врачом.

8) Надеть внешний защитный колпачок на иглу. Полностью открутить иглу, 3–5 раз повернув внешний защитный колпачок. Снять и утилизировать иглу в соответствии с рекомендациями лечащего врача. Снова надеть белый колпачок и поместить шприц-ручку Колтер™ в холодильник. Данную проблему можно предотвратить, используя новую иглу для каждой инъекции, а также вдавливая черную пусковую кнопку до упора и медленно считая до 5.

Б. Как убедиться, что шприц-ручка Колтер™ работает?

Шприц-ручка Колтер™ разработана специально для введения полной дозы препарата при каждом использовании в соответствии с *Руководством по применению*. Когда черная пусковая кнопка вдавлена до упора, пациент может быть уверен, что введена полная доза препарата с помощью шприц-ручки Колтер™.

Чтобы шприц-ручка работала надлежащим образом, не забывать каждый раз использовать новую иглу.

В. В шприц-ручке виден воздушный пузырь.

Небольшой воздушный пузырь не влияет на дозу препарата и не повредит пациенту. Пациент может продолжать введение дозы в обычном порядке.

Г. Пациент не может удалить иглу

1) Надеть внешний защитный колпачок на иглу.

2) Использовать внешний защитный колпачок для откручивания иглы.

3) Полностью открутить иглу, 3–5 раз повернув внешний защитный колпачок.

4) Если игла по-прежнему не удаляется, обратиться к кому-либо за помощью.

Д. Что делать, если пациент не может отжать черную пусковую кнопку?

Использовать новую шприц-ручку Колтер™ для введения дозы, соответствующей рекомендациям лечащего врача.

Это показывает, что использовано все возможное количество препарата, даже в том случае, если в картридже для лекарства еще остается некоторое его количество.

Уход и хранение

Уход за шприц-ручкой Колтер™. Протирать влажной тканью с внешней стороны; не помещать шприц-ручку Колтер™ в воду, не мыть и не чистить с помощью каких-либо жидкостей.

Хранение шприц-ручки Колтер™. Поместить шприц-ручку Колтер™ в холодильник сразу же после использования; ознакомиться с условиями хранения в Инструкции по применению лекарственного препарата и следовать им; не

хранить шприц-ручку Колтер™ с прикрепленной иглой, поскольку это может привести к образованию воздушных пузырей в картридже с лекарством; хранить шприц-ручку Колтер™ с надежным белым колпачком; никогда не хранить шприц-ручку Колтер™ в морозильной камере; если лекарственный препарат замерз, выбросить устройство и использовать новую шприц-ручку Колтер™. Если пациент забыл поместить шприц-ручку Колтер™ в холодильник, не следует выбрасывать шприц-ручку. Поместить шприц-ручку в холодильник и связаться с производителем.

Утилизация игл шприца-ручки и устройства шприц-ручки Колтер™

- перед утилизацией шприц-ручки Колтер™ убедиться, что игла шприца-ручки удалена;

- утилизировать шприц-ручку Колтер™ и использованные иглы в соответствии с указаниями лечащего врача в соответствии с локальными ведомственными требованиями;

- утилизировать устройство в течение 28 дней после первого использования.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Общий профиль безопасности*

При лечении терипаратидом наиболее частыми побочными реакциями были боль в конечностях, тошнота, головная боль и головокружение.

В клинических исследованиях терипаратида сообщалось как минимум об одном побочном явлении у 82,8% пациентов в группе терапии терипаратидом и у 84,5% пациентов в группе плацебо.

Побочные явления, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетинговых исследований терипаратида, отражены ниже с разделением по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 10\%$), часто (от ≥ 1 до $< 10\%$), нечасто (от $\geq 0,1$ до $< 1\%$), редко (от $\geq 0,01$ до $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия.

Со стороны иммунной системы: редко — анафилаксия.



Со стороны обмена веществ и питания: часто — гиперхолестеринемия; нечасто — гиперкальциемия выше 2,76 ммоль/л, гиперурикемия; редко — гиперкальциемия выше 3,25 ммоль/л.

Нарушения психики: часто — депрессия.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль, ишиалгия, обморок.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — вертиго.

Со стороны сердца: часто — ощущение сердцебиения; нечасто — тахикардия.

Со стороны сосудов: часто — понижение АД.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — одышка; нечасто — эмфизема.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, грыжа пищеводного отверстия, ГЭРБ; нечасто — геморрой.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — повышенная потливость.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — боль в конечностях; часто — мышечные судороги; нечасто — миалгия, артралгия, боль или спазм в спине*.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — недержание мочи, полиурия, императивные позывы к мочеиспусканию, мочекаменная болезнь; редко — нарушение функции почек/почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — чувство усталости, астения, легкие и преходящие явления в месте инъекции, такие как боль, припухлость, эритема, зуд, образование синяков и незначительное кровотечение в месте инъекции; нечасто — реакция в месте инъекции, эритема в месте инъекции; редко — явления аллергического характера вскоре после инъекции: острая одышка, отек полости рта/лица, крапивница, боль в груди, отеки (в основном периферические).

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — повышение массы тела, шумы в сердце, повышение концентрации ЩФ.

*Тяжелые случаи судорог или боли в спине были отмечены в течение нескольких минут после инъекции.

Описание отдельных реакций

Следующие явления встречались в клинических исследованиях в группе терипаратида с частотой $\geq 1\%$ по сравнению с группой плацебо: вертиго, тошнота, боль в конечностях, головокружение, депрессия, одышка.

При применении терипаратида возможно повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. По данным клинических исследований, в группе терипаратида у 2,8% пациентов повышалась концентрация мочевой кислоты в крови выше ВГН по сравнению с 0,7% пациентов в группе плацебо. Тем не менее, повышение концентрации мочевой кислоты в крови не оказывало негативное влияние на течение подагры, артралгии или мочекаменной болезни. В крупных клинических исследованиях у 2,8% пациенток были обнаружены антитела с перекрестной реакцией с терипаратидом. Как правило, антитела появлялись после 12 мес терапии и пропадали после прекращения терапии. В связи с появлением антител не было выявлено никаких признаков реакции гиперчувствительности, аллергических реакций, влияния на концентрацию кальция или влияния на терапевтический ответ в отношении МПКТ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клинически значимых взаимодействий с гидрохлортиазидом, фуросемидом, дигоксином, атенололом, а также с препаратами с замедленным высвобождением — дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолдипином — не отмечалось. Совместное назначение терипаратида с ралоксифеном или гормонозамещающей терапией не влияет на содержание кальция в сыворотке крови и моче.

Дигоксин. Однократная доза терипаратида не влияет на эффект дигоксина на период систолы (от начала зубца Q ЭКГ до закрытия аортального клапана,

что является показателем влияния дигоксина на кардиологический эффект (кальция). Тем не менее, в связи с тем, что терипаратид может вызвать транзиторное повышение концентрации кальция в крови (и тем самым быть предрасполагающим фактором к развитию интоксикации препаратами дигоксина), следует проявлять осторожность при применении терипаратида у пациентов, принимающих дигоксин.

Гидрохлоротиазид. Совместное применение терипаратида и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг не влияло на эффект 40 мкг терипаратида на концентрацию кальция в сыворотке крови. Влияние применения терипаратида с гидрохлоротиазидом в более высоких дозах на концентрацию кальция в крови не изучалось.

Фуросемид. Совместное применение в/в фуросемида в дозах от 20 до 100 мг с терипаратидом в дозе 40 мкг у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой, средней или высокой степенью тяжести почечной недостаточности (С креатинина от 13 до 72 мл/мин) приводило к небольшому увеличению концентрации кальция в сыворотке крови (2%) и увеличению концентрации кальция в моче при 24-часовом исследовании (37%), однако, это изменение не является клинически значимым.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В ходе клинических исследований терипаратида о случаях передозировки не сообщалось.

Терипаратид применялся в однократной дозе до 100 мкг и в повторных дозах по 60 мкг в день в течение 6 нед.

Из постмаркетинговых данных известно о случаях ошибок в применении, при которых одновременно было введено все содержимое шприц-ручки в дозе до 800 мкг терипаратида. Были зарегистрированы следующие транзиторные явления: тошнота, слабость/заторможенность и снижение АД. В некоторых случаях при передозировке не было зарегистрировано никаких побочных явлений. О смертельных случаях, связанных с передозировкой, не сообщалось.

Симптомы: могут включать гиперкальциемию с отсроченным началом и развитие ортостатической гипотензии. Также возможны тошнота, рвота, головокружение, головная боль.

Лечение: специального антидота не существует. При подозрении на передозировку рекомендуется отмена терипаратида, контроль содержания сывороточного кальция и проведение симптоматической терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Забор крови для определения концентрации кальция в крови следует производить не ранее, чем через 16 ч после последнего введения Форстео®, т.к. может наблюдаться кратковременное повышение концентрации кальция в сыворотке крови после инъекции терипаратида. Постоянное наблюдение за концентрацией кальция во время лечения не требуется. При приеме терипаратида могут наблюдаться редкие эпизоды кратковременной ортостатической артериальной гипотензии, которые возникают в течение 4 ч после введения препарата и проходят самостоятельно в течение от нескольких минут до нескольких часов при укладывании пациента в положении лежа на спине и не являются противопоказанием к дальнейшему лечению. Ввиду недостаточности клинических данных при длительном лечении терипаратидом, рекомендуемые сроки лечения не должны превышать 24 мес. Терипаратид может вызывать незначительное увеличение концентрации кальция в моче, но по результатам клинических исследований частота гиперкальциемии при приеме терипаратида не отличается от таковой в группе плацебо. Препарат Форстео® не подлежит использованию, если раствор в шприц-ручке мутный, окрашен или содержит инородные частицы.

Особые группы пациентов

Пациенты с гиперкальциемией. Действие терипаратида у пациентов с гиперкальциемией не изучалось, поэтому не



следует назначать таким пациентам терипаратид из-за возможности прогрессирования гиперкальциемии. Перед началом лечения с применением терипаратида следует исключить гиперкальциемию, однако регулярное наблюдение за концентрацией кальция в сыворотке крови не требуется.

Пациенты детского возраста. Действие терипаратида у пациентов детского возраста не изучалось. Терипаратид не следует применять у пациентов детского возраста или молодых людей с открытыми эпифизарными зонами роста.

Пациенты с нарушением функции почек. Действие терипаратида у пациентов с активным течением мочекаменной болезни не изучалось. У пациентов с мочекаменной болезнью (острое течение или недавнее обострение) не следует применять терипаратид по причине риска обострения данного заболевания. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести необходимо проявлять осторожность при применении терипаратида. При легкой степени нарушения функции почек особая осторожность не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Данные о применении терипаратида у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют, в связи с чем терипаратид в этой группе пациентов должен применяться с осторожностью. **Сердечная недостаточность.** У пациентов со стабильным течением ХСН после применения двух доз терипаратида по 20 мкг клинически значимые изменения фармакокинетики, АД, ЧСС или других показателей безопасности выявлены не были. Коррекция дозы при применении препарата у пациентов с ХСН I–III функционального класса (по NYHA) не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Терипаратид оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. У некоторых пациентов, принимавших терипаратид, от-

мечались преходящие явления ортостатической артериальной гипотензии или головокружения. Пациентам с такими симптомами следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока симптомы не исчезнут.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл. По 2,4 мл в шприц-ручке. По одной шприц-ручке в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Фосфолипиды (Phospholipides)

 **Синонимы**

Эссенциале® Н: р-р для в/в введ. (Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис групп») 348

ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Рамиприл*.....272

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



табл. 10 мг, бл. 7, пач. картон. 4

Хартил®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

рамиприл 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества:
натрия гидрокарбонат — 5/10 мг;
лактозы моногидрат — 94/193,2
мг; крахмал прежелатинизирован-
ный 1500 — 19,5/39 мг; натрия кро-
скармеллоза — 2,6/5,2 мг; натрия
стеарил фумарат — 1,3/2,6 мг; *Pig-
ment Blend PB-22960* (лактозы мо-
ногидрат — 2,47 мг, железа оксид
красный — 0,09 мг, железа оксид
желтый — 0,04 мг) — 2,6 мг/-

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки, 5 мг: светло-розовые или оранжево-розовые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные с фаской, риской и гравировкой «R3» — на одной стороне, и рисками на боковых поверхностях.

Таблетки, 10 мг: белые или почти белые плоские овальные с фаской, риской и гравировкой «R4» — на одной стороне, и рисками на боковых поверхностях.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Гипотензивное, кардиопротективное.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Рамиприл ингибирует АПФ, в результате чего (независимо от активности ренина плазмы) развивается гипотензивный эффект (в положении больного «лежа» и «стоя») без компенсаторного увеличения ЧСС.

Подавление активности АПФ уменьшает уровень ангиотензина II, что ведет, в свою очередь, к снижению секреции альдостерона. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II, за счет устранения отрицательной обратной связи, происходит повышение активности ренина плазмы. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. сосудистой стенке. Уменьшает ОПСС или постнагрузку, давление в легочных капиллярах (преднагрузку); повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к физической нагрузке.

При длительном применении рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией.

Рамиприл уменьшает частоту аритмий при реперфузии миокарда, улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл препятствует распаду брадикинина и стимулирует образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Антигипертензивный эффект начинается через 1–2 ч после приема препарата внутрь, максимальный эффект развивается в течение 3–6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При ежедневном применении антигипертензивный эффект увеличивается в течение 3–4 нед и сохраняется при длительном лечении (1–2 года).

Антигипертензивная эффективность не зависит от пола, возраста и массы тела пациента. У пациентов с острым инфарктом миокарда рамиприл ограничивает зону распространения некроза, улучшает прогноз жизни; уменьшает летальность в ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда, частоту возникновения повторных инфарктов; уменьшает выраженность проявлений сердечной недостаточности, замедляет ее прогрессирование. При длительном приеме (не менее 6 мес) редуцирует степень легочной гипертензии у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца.

Рамиприл понижает давление в портальной вене при портальной гипертензии; тормозит микроальбуминурию (в начальных стадиях) и ухудшение почечной функции у пациентов с выраженной диабетической нефропатией. При недиабетической нефропатии, сопровождающейся протеинурией (свыше 3 г/сут) и почечной недостаточностью, замедляет дальнейшее ухудшение функций почек, уменьшает протеинурию, риск повышения уровня креатинина или развития терминальной почечной недостаточности.

X

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в плазме крови достигается в течение 1 ч. Степень всасывания — не менее 50–60% введенной дозы. Почти полностью метаболизируется (в основном, в печени) с образованием активных и неактивных метаболитов.

Активный метаболит — рамиприлат — подавляет активность АПФ примерно в 6 раз сильнее, чем рамиприл. $C_{\max}$ рамиприлата в плазме крови достигается через 2–4 ч. Среди известных неактивных метаболитов — дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновая кислота, а также глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Связывание рамиприла и рамиприлата с белками плазмы крови составляет примерно 73 и 56% соответственно. При приеме обычных доз 1 раз в сутки равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается к 4-му дню приема препарата.

$T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч, для рамиприлата — 13–17 ч. Рамиприл имеет многофазный фармакокинетический профиль. После приема внутрь 60% дозы выводится с мочой (в основном, в форме метаболитов), а примерно 40% — с калом. Примерно 2% введенной дозы выделяется с мочой в неизменном виде.

Выведение рамиприла, рамиприлата и неактивных метаболитов с мочой снижается при почечной недостаточности (что повышает концентрацию рамиприлата).

Снижение ферментативной активности в печени при нарушении ее функции приводит к замедлению преобразования рамиприла в рамиприлат, что может вызвать повышение уровня рамиприла.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта мио-

карда у больных со стабильной гемодинамикой;

- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу или любому другому компоненту препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика;
- беременность;
- период лактации;
- первичный гиперальдостеронизм;
- почечная недостаточность (С_л креатинина <20 мл/мин).

С осторожностью: гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек); тяжелая первичная злокачественная артериальная гипертензия; тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД); нестабильная стенокардия, тяжелые желудочковые нарушения ритма, терминальная стадия ХСН, декомпенсированное «легочное» сердце; заболевания, требующие назначения ГКС и иммунодепрессантов (отсутствие клинического опыта), в т.ч. системные заболевания соединительной ткани; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; гиперкалемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления

Na⁺); начальные или выраженные проявления дефицита жидкости и электролитов; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); сахарный диабет; угнетение костномозгового кроветворения; состояние после пересадки почки; пожилой возраст; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан), независимо от времени приема пищи.

Дозировку следует установить для каждого больного индивидуально, с учетом терапевтического эффекта и переносимости. Таблетки можно разделять пополам, разламывая по риске.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день (ежедневно по 1 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. Обычная поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг в день (1 табл. Хартил® 2,5 мг или 1 табл. 5 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

ХСН. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в день (ежедневно по 1/2 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Лечение после инфаркта миокарда. Прием препарата рекомендуется начинать на 3–10-й день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза, в зависимости от состояния больного и времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда, составляет по 2,5 мг 2 раза в сутки (1 табл. Хартил® 2,5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта, началь-

ную дозу можно удвоить до 5 мг (2 табл. Хартила® 2,5 мг или 1 табл. Хартила® 5 мг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. При непереносимости препарата следует снизить дозу.

Недиабетическая или диабетическая нефропатия. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки (ежедневно по 1/2 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на два приема. Рекомендуемая максимальная суточная доза — 5 мг.

Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день. В зависимости от переносимости препарата, через 1 нед приема дозу следует повысить вдвое по сравнению с начальной. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 нед приема. Рекомендуемая поддерживающая доза — 10 мг 1 раз в день.

Особые группы пациентов

Пожилые больные. Применение рамиприла у пожилых больных, принимающих диуретики и/или с сердечной недостаточностью, а также нарушениями функции печени или почек, требует особого внимания. Дозировку следует устанавливать индивидуальным подбором доз в зависимости от реакции на препарат.

Больные с почечной недостаточностью. При умеренном нарушении функции почек (С_l креатинина от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1,73 м² площади поверхности тела) начальная доза обычно составляет 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 табл. Хартил® 2,5 мг в сутки). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг.

Если клиренс креатинина не измерен, его можно вычислить по уровню креатинина сыворотки крови с применением уравнения Кокрофта (Cockcroft):

Для мужчин: клиренс креатинина, мл/мин = (масса тела, кг · (140–возраст))/72 · креатинин сыворотки, мг/дл).

Для женщин: результат вычисления по приведенному выше уравнению умножить на 0,85.

Нарушения функции печени. При нарушениях функции печени может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект на прием препарата Хартил®, поэтому на ранних стадиях лечения больные с нарушениями функции печени нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Максимальная суточная доза в таких случаях не должна превышать 2,5 мг.

У больных, получающих диуретическую терапию, из-за риска значительного снижения АД следует рассмотреть возможность временной отмены или хотя бы снижения дозы диуретиков, не менее чем за 2–3 дня (или больший срок, в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала приема препарата Хартил®. Для больных, ранее получавших диуретики, обычно начальная доза составляет 1,25 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия; редко — аритмия, усиление нарушения кровообращения органов, вызванного сужением кровеносных сосудов. При чрезмерном снижении АД, в основном, у больных с ИБС и клинически значимым сужением сосудов головного мозга, может развиваться ишемия миокарда (стенокардия или инфаркт миокарда) и ишемия головного мозга (возможно с динамическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом).

Со стороны мочеполовой системы: развитие или усиление почечной недостаточности, усиление существующей протеинурии, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата), снижение либидо.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезии, нервная возбудимость, бес-

покойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения; при использовании в высоких дозах — бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, обмороки.

Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса (например металлический вкус), обоняния, слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастральной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек, панкреатит; редко — гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхоспазм (у пациентов с повышенной возбудимостью кашлевого рефлекса), одышка, ринит, синусит, бронхит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация; редко — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), серозит, онихолиз, васкулит, миозит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия.

Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Возможно снижение числа эритроцитов, депрессия костного мозга.

Прочие: судороги, алопеция, гипертермия, потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилиру-

бинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; крайне редко — повышение титра антинуклеарного фактора.

Влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденного, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация черепа, гипоплазия легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Аллопуринол, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, вызывающие изменения крови: повышение риска нарушений со стороны системы кроветворения.

Противодиабетические препараты (инсулин или производные сульфанилмочевины): чрезмерное снижение уровня сахара крови. Этот феномен может быть связан с тем, что ингибиторы АПФ могут повышать чувствительность тканей к инсулину.

Антигипертензивные средства (например диуретики) или другие средства, обладающие антигипертензивным действием (например нитраты, трициклические антидепрессанты и анестетики): возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Соли калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: не рекомендуется одновременный прием с рамиприлом из-за риска развития гиперкалиемии.

Соли лития: повышение уровня лития в сыворотке крови увеличивает риск кардио- и нефротоксичности.

НПВС и соли натрия: снижение эффективности ингибиторов АПФ.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также отмечались у пациентов,

подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

При десенсибилизирующей терапии, проводимой для снижения аллергической реакции на укусы насекомых (например пчел и ос) во время приема ингибиторов АПФ может возникнуть тяжелая, угрожающая жизни анафилактоидная реакция (падение АД, нарушение дыхания, рвота, кожные реакции). Поэтому ингибиторы АПФ нельзя давать больным, получающим десенсибилизирующую терапию.

Алкоголь: рамиприл может усилить действие алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность.

Лечение: в случае легкой передозировки — промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия (желательно в течение 30 мин после приема).

При острой передозировке: контроль и поддержание жизненно-важных функций в условиях отделения интенсивной терапии; при снижении АД — введение катехоламинов и ангиотензина II. Больного следует уложить на спину с возвышенным положением ног; показано введение дополнительных количеств жидкости и натрия.

Неизвестно, ускоряют ли выведение рамиприла форсированный диурез, гемодифiltrация и коррекция pH мочи. Это следует учитывать при рассмотрении возможности гемодиализа и гемодифiltrации (см. «Противопоказания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения препаратом Хартил® необходим регулярный медицинский контроль.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозировки диуретика и/или препарата Хартил® больные должны находиться в течение 8 ч под врачебным наблюдением во избежание развития неконтролируемой гипотензивной реакции, рекомендуется многократное измерение АД.

По возможности следует скорректировать дегидратацию, гиповолемию, снижение числа эритроцитов до начала приема препарата. Если эти нарушения носят тяжелый характер, прием рамирилла не следует начинать или продолжать до принятия мер, предупреждающих чрезмерное падение АД и нарушение функции почек.

Тщательное наблюдение требуется больным с поражением почечных сосудов (например клинически незначимым стенозом почечной артерии или гемодинамически значимым стенозом артерии единственной почки), нарушением функции почек, при выраженном снижении АД, в основном у больных с сердечной недостаточностью, а также после трансплантации почки.

Нарушение функции почек можно выявить по повышенным уровням мочевины и креатинина сыворотки крови, особенно если пациент принимает диуретики.

Из-за снижения синтеза ангиотензина II и секреции альдостерона, в сыворотке крови может снизиться уровень натрия и повыситься уровень калия. Гиперкалиемия чаще встречается при нарушении функций почек (например при диабетической нефропатии) или одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками. В случае чрезмерного снижения АД больного следует уложить и приподнять нижние конечности; также может потребоваться введение жидкости и другие меры.

Изменения крови более вероятны у пациентов с нарушенной функцией почек и сопутствующим заболеванием соединительной ткани (например системной красной волчанкой и склеродермией), а также в случае применения других средств, влияющих на кроветворную и иммунную системы. Уровень натрия в сыворотке крови следует также регулярно проверять у больных, принимающих диуретики одновременно с препаратом Хартил®. Следует также регулярно проверять

количество лейкоцитов во избежание развития лейкопении. Контроль должен быть более частым в начале терапии и у пациентов, принадлежащих к любой группе риска.

При недостаточности лактазы, галактоземии или синдроме нарушения всасывания глюкозы/лактозы следует учитывать, что каждая таблетка препарата Хартил® содержит следующие количества лактозы: таблетки по 5 мг — 96,47 мг, таблетки по 10 мг — 193,2 мг. Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

Опыт применения рамирилла у детей, больных с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 20 мл/мин/1,73 м²) и у больных во время диализа ограничен.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В начале лечения снижение АД может повлиять на способность концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг, 10 мг. По 7 табл. в блистере. 4 блистера (по 28 табл.) в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХУМАЛОГ® (HUMALOG®)**Инсулин лизпро* 167***Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария)*

*р-р для в/в и п/к введ.
100 МЕ/мл, картр. в шпр.-ручке
КвикПен™ 3 мл, нач. картон. 5
Хумалог®*

СОСТАВ

**Раствор для внутривенно-
го и подкожного введения 1 мл**
активное вещество:

инсулин лизпро 100 МЕ
вспомогательные вещества: глицерол (глицерин) — 16 мг; метакрезол — 3,15 мг; цинка оксид — q.s. (для содержания Zn^{2+} — 0,0197 мг); натрия гидрофосфата гептагидрат — 1,88 мг; хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% — q.s. до pH 7–8; вода для инъекций — q.s. до 1 мл

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Прозрачный, бесцветный
раствор для в/в и п/к введения.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙ-
СТВИЕ.** *Гипогликемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Хумалог®
является ДНК-рекомбинантным ана-
логом человеческого инсулина. Он от-
личается от человеческого инсулина

обратной последовательностью амино-
кислот в положениях 28 и 29 В-цепи
инсулина.

Основным действием инсулина лизпро
является регуляция метаболизма глю-
козы. Кроме того, он обладает анаболи-
ческим и антикатаболическим дейст-
вием на различные ткани организма. В
мышечной ткани происходит увеличе-
ние содержания гликогена, жирных
кислот, глицерола, усиление синтеза
белка и увеличение потребления ами-
нокислот, но при этом происходит сни-
жение гликогенолиза, глюконеогенеза,
кетогенеза, липолиза, катаболизма бе-
лков и высвобождения аминокислот.

Показано, что инсулин лизпро экви-
молярен человеческому инсулину, но
его действие наступает более быстро
и продолжается более короткий пе-
риод времени.

Инсулин лизпро характеризуется
быстрым началом действия (около 15
мин), т.к. обладает высокой скоро-
стью всасывания, и это позволяет
вводить его непосредственно перед
приемом пищи (за 0–15 мин до еды) в
отличие от обычного инсулина ко-
роткого действия (за 30–45 мин до
еды). Инсулин лизпро быстро оказы-
вает свое действие и обладает более
короткой продолжительностью дей-
ствия (от 2 до 5 ч) по сравнению с
обычным человеческим инсулином.
У пациентов с сахарным диабетом типа
1 и 2 гипергликемия, возникающая по-
сле приема пищи, снижается более зна-
чительно при применении лизпро, по
сравнению с растворимым человече-
ским инсулином. Для пациентов, по-
лучающих короткодействующий и база-
льный инсулины, необходимо подо-
брать дозу обоих инсулинов, чтобы до-
биться оптимальной концентрации
глюкозы в крови в течение всего дня.

Как и для всех препаратов инсулина,
продолжительность действия инсули-
на лизпро может варьировать у раз-
личных пациентов или в разные пе-
риоды времени у одного и того же па-
циента и зависит от дозы, места инъек-

X

ции, кровоснабжения, температуры тела и физической активности.

Фармакодинамическая характеристика инсулина лизпро у детей и подростков аналогична той, которая наблюдается у взрослых.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2, получающих максимальные дозы производных сульфонилмочевины, добавление инсулина лизпро приводит к значительному снижению гликозилированного гемоглобина у данной категории пациентов.

Лечение инсулином лизпро пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 сопровождается снижением числа эпизодов ночной гипогликемии. Глюкодинамический ответ на инсулин лизпро не зависит от функциональной недостаточности почек или печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения инсулин лизпро быстро всасывается и достигает $C_{\max}$ в крови через 30–70 мин.

V_d инсулина лизпро идентичен V_d обычного человеческого инсулина и находится в пределах 0,26–0,36 л/кг. При п/к введении $T_{1/2}$ инсулина лизпро составляет около 1 ч.

У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью сохраняется более высокая скорость всасывания инсулина лизпро по сравнению с обычным человеческим инсулином.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет у взрослых и детей, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормального уровня глюкозы в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к инсулину лизпро или к любому вспомогательному веществу;
- гипогликемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

На данный момент не выявлено какого-либо нежелательного действия инсулина лизпро на беременность или на здоровье плода/новорожденного.

До настоящего времени соответствующих эпидемиологических исследований не проводились.

В период беременности основным является поддержание хорошего гликемического контроля у пациенток с сахарным диабетом, получающих лечение инсулином. Потребность в инсулине обычно снижается во время I триместра и увеличивается во время II и III триместров. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Пациенты с сахарным диабетом должны проконсультироваться с врачом в случае наступления или планирования беременности. В случае беременности у пациенток с сахарным диабетом основным является тщательный контроль глюкозы, а также общего состояния здоровья.

Для пациенток с сахарным диабетом в период кормления грудью может потребоваться подбор дозы инсулина, диеты или того и другого.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к в виде инъекций или продленной п/к инфузии с помощью инсулиновой помпы.

Доза препарата Хумалог® определяется врачом индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы в крови. Режим введения инсулина индивидуальный. Препарат Хумалог® можно вводить незадолго до приема пищи, при необходимости его можно вводить вскоре после приема пищи. Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной.

При необходимости (кетоацидоз, острые заболевания, период между операциями или послеоперационный период) препарат Хумалог® также можно вводить и в/в. П/к следует вводить в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Места инъекций следует чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще примерно 1 раза в месяц.

При п/к введении препарата Хумалог® необходимо соблюдать осторожность,

чтобы избежать попадания препарата в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место инъекции. Пациент должен быть обучен правильной технике проведения инъекции.

Инструкция по введению препарата Хумалог®

Подготовка к введению

Раствор препарата Хумалог® должен быть прозрачным и бесцветным. Не применяют раствор препарата Хумалог®, если он оказывается мутным, загустевшим, слабо окрашенным или визуально обнаруживаются твердые частицы. При установке картриджа в шприц-ручку, прикреплении иглы и проведении инъекции инсулина необходимо выполнять инструкции производителя, которые прилагаются к каждой шприц-ручке.

Введение

1. Вымыть руки.
2. Выбрать место для инъекции.
3. Протереть кожу в месте инъекции.
4. Снять с иглы колпачок.
5. Зафиксировать кожу, натянув ее или собрав в большую складку. Ввести иглу в соответствии с инструкцией по использованию шприц-ручки.
6. Нажать кнопку.
7. Извлечь иглу и осторожно прижать место инъекции ватным тампоном в течение нескольких секунд. Не растирать место инъекции.
8. Пользуясь защитным колпачком иглы, отвернуть иглу и утилизировать ее.
9. Места инъекций чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще примерно одного раза в месяц.

Для препарата Хумалог® в шприц-ручке КвикПен™. Перед введением инсулина необходимо ознакомиться с Руководством по использованию шприц-ручки КвикПен™.

В/в введение инсулина. В/в инъекции препарата Хумалог® необходимо проводить в соответствии с обычной клинической практикой в/в инъекций, например в/в болюсное введение или с использо-

ванием системы для инфузий. При этом требуется часто контролировать концентрацию глюкозы в крови. Системы для инфузии с концентрациями от 0,1 и до 1,0 МЕ/мл инсулина лизпро в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% декстрозе стабильны при комнатной температуре в течение 48 ч.

П/к инфузия инсулина с помощью инсулиновой помпы. Для инфузии препарата Хумалог® можно использовать помпы Minimed и Disetronic для инфузии инсулина. Необходимо строго следовать инструкции, прилагаемой к помпе. Систему для инфузии меняют каждые 48 ч. При подсоединении системы для инфузии соблюдают правила асептики. В случае гипогликемического эпизода, проведение инфузии прекращают до разрешения эпизода. Если отмечается очень низкая концентрация глюкозы в крови, то об этом необходимо сообщить врачу и предусмотреть уменьшение или прекращение инфузии инсулина. Неисправность помпы или засорение системы для инфузии может привести к быстрому подъему концентрации глюкозы. В случае подозрения на нарушение подачи инсулина, необходимо следовать инструкции и при необходимости проинформировать врача. При применении помпы препарат Хумалог® не следует смешивать с другими инсулинами.

Руководство по использованию шприц-ручки КвикПен™

Введение. Шприц-ручка КвикПен™ проста в применении. Она представляет собой устройство для введения инсулина («инсулиновая шприц-ручка»), содержащая 3 мл (300 ЕД) препарата инсулина с активностью 100 МЕ/мл. Можно вводить от 1 до 60 ЕД инсулина за одну инъекцию. Можно устанавливать дозу с точностью до одной единицы. Если установлено слишком много единиц, можно исправить дозу без потери инсулина.

Подготовка шприц-ручки КвикПен™. Следует прочитать и соблюдать указания, изложенные в инструкции по

применению препарата. Необходимо проверять этикетку на шприц-ручке перед каждой инъекцией, чтобы убедиться, что срок годности препарата не истек, и пациент использует правильный тип инсулина; не следует снимать этикетку со шприц-ручки.

Примечание. Цвет кнопки введения дозы шприц-ручки КвикПен™ соответствует цвету полосы на этикетке шприц-ручки и зависит от типа инсулина. В данном руководстве кнопка введения дозы обозначена серым цветом. Голубой цвет корпуса шприц-ручки КвикПен™ указывает на то, что она предназначена для использования с препаратами линейки Хумалог®.

Шприц-ручку КвикПен™ рекомендуется использовать с иглами производства *Becton, Dickinson and Company (BD)* для шприц-ручек.

Перед использованием шприц-ручки необходимо убедиться, что игла полностью присоединена к шприц-ручке. В дальнейшем следует соблюдать следующие правила.

Введение необходимой дозы

Соблюдать правила асептики и антисептики, рекомендованные лечащим врачом.

Убедиться, что пациент ввел необходимую дозу с помощью нажатия и удерживания кнопки введения дозы, и медленно сосчитать до 5 до того, как игла будет извлечена. Если инсулин капает из иглы, скорее всего, пациент не удерживал иглу под кожей достаточно долго. Наличие капли инсулина на кончике иглы — это нормально, это не повлияет на дозу.

Шприц-ручка не позволит пациенту набрать дозу, превышающую число единиц инсулина, оставшихся в картридже.

Если есть сомнения, что введена полная доза, не следует вводить еще одну. Необходимо обратиться к врачу за помощью.

Если необходимая для введения доза превышает число единиц, оставшихся в картридже, можно ввести остав-

шееся количество инсулина в данной шприц-ручке и затем использовать новую ручку, чтобы завершить введение необходимой дозы, либо ввести всю необходимую дозу, используя новую шприц-ручку.

Не пытаться выполнить инъекцию инсулина путем вращения кнопки введения дозы. Пациент не получит инсулин, если будет вращать кнопку введения дозы по прямой оси для того, чтобы получить дозу инсулина.

Не пытаться изменить дозу инсулина в процессе выполнения инъекции.

Использованную иглу следует утилизировать согласно местным требованиям по утилизации медицинских отходов.

Необходимо удалять иглу после выполнения каждой инъекции.

Часто задаваемые вопросы по введению дозы

Нажатие кнопки для введения дозы может стать тугим, если посторонние примеси (грязь, пыль, пища, инсулин или какие-либо жидкости) попали внутрь шприц-ручки. Не следует допускать попадания посторонних примесей внутрь шприц-ручки.

Почему инсулин вытекает из иглы после того, как пациент закончил введение своей дозы? Вероятно, пациент слишком быстро извлек иглу из кожи. Необходимо убедиться, что в окне индикатора дозы было число «0».

Для введения следующей дозы нажать и удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5 до того, как игла будет извлечена.

Хранение и утилизация

Шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в инструкции по применению.

Не хранить шприц-ручку с прикрепленной к ней иглой. Если иглу оставить прикрепленной, то инсулин может вытекать из шприц-ручки, либо засыхать внутри иглы, вызывая тем самым засорение иглы, или внутри карт-

риджа могут образовываться пузырьки воздуха.

Шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C. Не использовать шприц-ручку, если она была заморожена.

Используемую в настоящее время шприц-ручку следует хранить при температуре не выше 30 °C в защищенном от источника тепла и света месте.

Хранить шприц-ручку в местах, недоступных для детей.

Утилизировать использованные иглы в защищенных от прокалывания закрывающихся контейнерах (например в контейнерах для биологически опасных веществ или отходов) или как рекомендовано лечащим врачом.

Утилизировать использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Не подвергать повторной переработке заполненный контейнер для острых предметов. Пациенту необходимо спросить у своего лечащего врача о возможных способах утилизации заполненных контейнеров для острых предметов, доступных в конкретном регионе.

1. Подготовка шприц-ручки КвикПен™
Потянуть колпачок шприц-ручки, чтобы снять его. Не вращать колпачок. Не снимать этикетку со шприц-ручки. Убедиться, что инсулин проверен на тип инсулина; дату истечения срока годности; внешний вид.

Взять новую иглу. Удалить бумажную наклейку с внешнего колпачка иглы. Использовать тампон, смоченный спиртом, для того чтобы протереть резиновый диск на конце держателя картриджа. Надеть иглу, находящуюся в колпачке, прямо по оси на шприц-ручку. Навинтить иглу до полного присоединения.

2. Проверка шприц-ручки КвикПен™
на поступление инсулина. Каждый раз следует выполнять проверку поступления инсулина. Проверка поступления инсулина из шприц-ручки должна

выполняться перед каждой инъекцией до появления струйки инсулина, чтобы убедиться, что шприц-ручка готова для введения дозы.

Если не выполнить проверку поступления инсулина до появления струйки, можно получить слишком мало или слишком много инсулина.

3. Введение дозы.

Зафиксировать кожу, натянув ее или собрав в большую складку. Повернуть кнопку введения дозы до того числа единиц, которое необходимо для инъекции. Ввести иглу п/к, используя технику выполнения инъекции, рекомендованную лечащим врачом. Положить большой палец на кнопку введения дозы и твердо нажать до полной ее остановки. Для введения полной дозы удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5.

Извлечь иглу и надеть на иглу защитный колпачок, осторожно прижать место инъекции ватным тампоном в течение нескольких секунд. Не растирать место инъекции. Если инсулин капает из иглы, скорее всего, пациент не удерживал иглу под кожей достаточно долго. Наличие капли инсулина на кончике иглы — это нормально, это не повлияет на дозу.

Пользуясь защитным колпачком иглы, отвернуть иглу и утилизировать ее.

Четные числа напечатаны в окне индикатора дозы в виде чисел, нечетные числа напечатаны в виде прямых линий между четными.

Примечание: шприц-ручка не позволит пациенту установить количество единиц, превышающее число единиц, оставшихся в шприц-ручке. Если нет уверенности в том, что введена полная доза, не следует вводить еще одну.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Гипогликемия является наиболее частым нежелательным побочным эффектом при лечении инсулином пациентов с сахарным диабетом. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания (гипогликемическая кома) и в исключите-

X

льных случаях — к смерти. У пациентов могут наблюдаться местные аллергические реакции в виде покраснения, отека или зуда в месте инъекции. Обычно данные симптомы исчезают в течение нескольких дней или недель. Более редко возникают генерализованные аллергические реакции, при которых могут возникать зуд по всему телу, крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, одышка, снижение АД, тахикардия, повышенное потоотделение. Тяжелые случаи генерализованных аллергических реакций могут быть угрожающими для жизни. В месте инъекции может развиваться липодистрофия.

Спонтанные сообщения. Были выявлены случаи развития отеков, главным образом при быстрой нормализации концентрации глюкозы в крови на фоне интенсивной инсулинотерапии при исходно неудовлетворительном гликемическом контроле (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Выраженность гипогликемического действия снижается при совместном назначении со следующими лекарственными препаратами: пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие гормоны щитовидной железы, даназол, β_2 -адреномиметики (например ритодрин, салбутамол, тербуталин), трициклические антидепрессанты, тиазидные диуретики, хлорпротиксен, диазоксид, изониазид, лития карбонат, никотиновая кислота, производные фенотиазина.

Выраженность гипогликемического действия увеличивается при совместном назначении со следующими лекарственными препаратами: β -адреноблокаторы, этанол и этанол содержащие препараты, анаболические стероиды, фенфлурамин, гуанетидин, тетрациклины, пероральные гипогликемические препараты, салицилаты (например ацетилсалициловая кислота), сульфаниламидные антибиотики, некоторые антидепрессанты (ингибиторы МАО), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл),

октреотид, антагонисты рецепторов ангиотензина II. Препарат Хумалог® не следует смешивать с препаратами животного инсулина. При приеме других лекарственных препаратов в сочетании с препаратом Хумалог® необходимо проконсультироваться с врачом.

По рекомендации врача препарат Хумалог® можно применять в сочетании с человеческим инсулином более длительного действия или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины для приема внутрь. При необходимости применения других лекарственных препаратов в дополнение к инсулину следует проконсультироваться с врачом (см. «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка сопровождается развитием симптомов гипогликемии: вялость, повышенная потоотделение, чувство голода, тремор, тахикардия, головная боль, головокружение, нарушение зрения, рвота, спутанность сознания.

Лечение: легкие гипогликемические эпизоды купируются приемом внутрь глюкозы или другого сахара, либо продуктами, содержащими сахар (рекомендуется всегда иметь с собой не менее 20 г глюкозы). О перенесенной гипогликемии необходимо информировать лечащего врача.

Коррекция умеренно тяжелой гипогликемии может проводиться с помощью в/м или п/к введения глюкагона с последующим приемом внутрь углеводов после стабилизации состояния пациента. Пациентам, которые не реагируют на введение глюкагона, в/в вводят раствор декстрозы (глюкозы). Если пациент находится в коматозном состоянии, то глюкагон следует вводить в/м или п/к. В случае отсутствия глюкагона или если нет реакции на его введение, необходимо в/в ввести раствор декстрозы. Сразу же после восстановления сознания пациенту необходимо дать пищу, богатую углеводами. Может потребоваться дальнейший поддерживающий прием углеводов и наблюдение за паци-

ентом, т.к. возможно возникновение рецидива гипогликемии. О перенесенной гипогликемии следует информировать лечащего врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перевод пациента на другой тип или другую торговую марку инсулина должен проводиться под строгим медицинским наблюдением. Изменение активности, торговой марки (производителя), типа (Регуляр, НПХ и т.д.), видовой принадлежности (животный, человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода производства (ДНК-рекомбинантный инсулин или инсулин животного происхождения) может привести к необходимости изменения дозы.

Состояния, при которых ранние предвещающие симптомы гипогликемии могут быть неспецифическими и менее выраженными, включают длительное существование сахарного диабета, интенсивную терапию инсулином, заболевания нервной системы при сахарном диабете или прием ЛС, например β -адреноблокаторов. У пациентов с гипогликемическими реакциями после перевода с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин ранние симптомы гипогликемии могут быть менее выраженными или отличаться от тех, которые они испытывали при лечении их предыдущим инсулином. Не скорректированные гипогликемические или гипергликемические реакции могут вызвать потерю сознания, кому или смерть. Применение неадекватных доз или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 1, может привести к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу — состояниям, потенциально угрожающим жизни пациента. Потребность в инсулине может снижаться в случае почечной недостаточности, а также у пациентов с печеночной недостаточностью в результате снижения процессов глюконеогенеза и метаболизма инсулина. Однако у пациентов с хронической печеночной недостаточностью повы-

шенная резистентность к инсулину может привести к увеличению потребности в инсулине. Потребность в инсулине может увеличиваться во время инфекционного заболевания, при эмоциональном напряжении, при увеличении количества углеводов в еде.

Корректировка дозы может потребоваться и в том случае, если у пациента увеличивается физическая активность или изменяется обычная диета. Физические упражнения непосредственно после приема пищи способны увеличивать риск гипогликемии. Следствием фармакодинамики аналогов человеческого инсулина быстрого действия является то, что если развивается гипогликемия, то она может развиться после инъекции раньше, чем при инъекции растворимого человеческого инсулина. Если врачом назначен препарат инсулина с концентрацией 40 МЕ/мл во флаконе, то не следует набирать инсулин из картриджа с концентрацией инсулина 100 МЕ/мл с использованием шприца для введения инсулина с концентрацией 40 МЕ/мл. При применении препаратов инсулина в комбинации с препаратами группы тиазолидиндиона повышается риск развития отеков и ХСН, особенно у пациентов с заболеваниями ССС и наличием факторов риска ХСН.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенного внимания. Способность пациента к концентрации и скорость реакции могут быть нарушены в результате гипогликемии или гипергликемии, связанных с неправильным режимом дозирования. Это может представлять риск в ситуациях, при которых данные способности имеют особое значение (например управление автомобилем или работа с механизмами). Пациентам необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать гипогликемии во время управления автомобилем. Это особенно важно для тех пациентов, у которых снижено или отсутствует ощущение симптомов, предвещающих гипогликемию, или у

которых эпизоды гипогликемии наблюдаются часто. В этих обстоятельствах необходимо оценить целесообразность управления автомобилем.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл. В картриджах по 3 мл препарата в картридж. По 5 картриджей в блистере. По одному блистеру в пачке картонной.

Шприц-ручки КвикПен™: По 3 мл препарата в картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™. По пять шприц-ручек КвикПен™ в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХУМАЛОГ® МИКС 25 (HUMALOG® MIX 25)

Инсулин лизпро двухфазный. 167

Эли Лилли Восток С.А.
(Швейцария)



сusp. для п/к введ. 100 МЕ/мл,
картр. в шпр.-ручке КвикПен™ 3 мл,
пач. картон. 5
Хумалог® Микс 25

СОСТАВ

Суспензия для подкожного введения 1 мл
активное вещество:
инсулин лизпро 100 МЕ

вспомогательные вещества: метакрезол — 1,76 мг; фенол жидкий — 0,8 мг (в пересчете на 89% фенол — 0,715 мг); глицерол (глицерин) — 16 мг; протамина сульфат — 0,28 мг; натрия гидрофосфат — 3,78 мг; цинка оксид — q.s. (для получения ионов цинка не более 25 мкг), хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% — q.s. для установления pH 7,0–7,8; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Суспензия для п/к введения — белого цвета, расслаивающаяся с образованием белого осадка и прозрачной бесцветной или почти бесцветной надосадочной жидкости; осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ФАРМАКОДИНАМИКА. Хумалог® Микс 25 является ДНК-рекомбинантным аналогом человеческого инсулина и представляет собой готовую смесь, состоящую из раствора инсулина лизпро (быстродействующий аналог человеческого инсулина) и суспензии инсулина лизпро протамина (аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия).

Основным действием инсулина лизпро является регуляция метаболизма глюкозы.

Кроме того, он обладает анаболическим и антикатаболическим действием на различные ткани организма. В мышечной ткани происходит увеличение содержания гликогена, жирных кислот, глицерола, усиление синтеза белка и увеличение потребления аминокислот, но при этом происходит снижение гликогенолиза, глюконеогенеза, кетогенеза, липолиза, катаболизма белков и высвобождения аминокислот.

Показано, что инсулин лизпро эквивалентен человеческому инсулину, но

его эффект наступает быстрее и длится меньше. Начало действия препарата — примерно через 15 мин, что позволяет вводить его непосредственно перед приемом пищи (за 0–15 до еды), по сравнению с обычным человеческим инсулином. После п/к инъекции препарата Хумалог® Микс 25 наблюдается быстрое начало действия и раннее достижение пика активности инсулина лизпро. Профиль действия инсулина лизпро протамина похож на профиль действия обычного инсулина-изофана с продолжительностью действия примерно 15 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение.* Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависят от места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Распределяется в тканях неравномерно. Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм и выведение. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Выводится почками — 30–80%.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к инсулину или одному из компонентов препарата;
- гипогликемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Многочисленные данные о применении инсулина лизпро при беременности указывают на отсутствие нежелательного эффекта препарата на беременность или состояние плода и новорожденного. В период беременности особенно важно поддерживать хороший контроль у больных, получающих терапию инсулином. Потребность в инсулине обычно снижается во время I триместра и увеличивается во время II и III триместров. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Больным сахарным диабе-

том рекомендуется информировать врача о беременности или ее планировании. У больных сахарным диабетом в период кормления грудью может потребоваться коррекция дозы инсулина, диеты или того и другого.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Места инъекций следует чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще 1 раза в месяц. При п/к введении препарата Хумалог® Микс 25 необходимо проявлять осторожность во избежание попадания препарата в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место инъекции.

Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной.

Дозу препарата Хумалог® Микс 25 врач определяет индивидуально, в зависимости от уровня глюкозы в крови. Режим введения инсулина индивидуальный.

В/в введение препарата Хумалог® Микс 25 недопустимо.

При установке картриджа в устройство и присоединении иглы следует строго соблюдать инструкции производителя устройства для введения инсулина.

Правила введения препарата Хумалог® Микс 25

Подготовка к введению. Непосредственно перед использованием картридж с препаратом Хумалог® Микс 25 следует прокатать между ладонями 10 раз и покачать, переворачивая на 180° также 10 раз для ресуспендирования инсулина пока он не приобретет вид однородной мутной жидкости или молока. Не следует энергично встряхивать, т.к. это может привести к появлению пены, которая может помешать правильному набору дозы. Для облегчения перемешивания картридж содержит небольшой стеклянный шарик. Препарат не подлежит использованию, если в нем после перемешивания имеются хлопья.

Перед проведением инъекции необходимо ознакомиться с Руководст-

X

вом по использованию шприц-ручки КвикПен™.

Правила введения препарата Хумалог® Микс 25 в шприц-ручке КвикПен™

Шприц-ручка КвикПен™ проста в применении. Она представляет собой устройство для введения инсулина ("инсулиновая шприц-ручка"), содержащее 3 мл (300 ЕД) препарата инсулина с активностью 100 МЕ/мл. Можно вводить от 1 до 60 ЕД инсулина за одну инъекцию. Можно устанавливать дозу с точностью до одной единицы. Если установлено слишком много единиц, можно исправить дозу без потери инсулина. Шприц-ручку КвикПен™ рекомендуется использовать с иглами производства *Becton, Dickinson and Company (BD)* для шприц-ручек. Перед использованием шприц-ручки необходимо убедиться, что игла полностью присоединена к шприц-ручке. В дальнейшем следует выполнять следующие правила.

1. Соблюдать правила асептики и антисептики, рекомендованные лечащим врачом.
2. Вымыть руки.
3. Выбрать место для инъекции.
4. Протереть кожу в месте инъекции.
5. Места инъекций чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще примерно одного раза в месяц.

Подготовка шприц-ручки КвикПен™ и введение

1. Потянуть колпачок шприц-ручки, чтобы снять его. Не вращать колпачок. Не снимать этикетку со шприц-ручки. Убедиться, что инсулин проверен на тип инсулина; дату истечения срока годности; внешний вид. Только для суспензии инсулина: осторожно прокатать шприц-ручку 10 раз между ладонями и перевернуть 10 раз

2. Взять новую иглу. Удалить бумажную наклейку с внешнего колпачка иглы. Использовать тампон, смоченный спиртом, для того чтобы протереть резиновый диск на конце держателя картриджа. Надеть иглу, находя-

щуюся в колпачке, прямо по оси на шприц-ручку. Навинтить иглу до полного присоединения.

3. Снять с иглы колпачок.

4. Проверить шприц-ручку КвикПен™ на поступление инсулина. Каждый раз следует выполнять проверку поступления инсулина. Проверка поступления инсулина из шприц-ручки должна выполняться перед каждой инъекцией до появления струйки инсулина, чтобы убедиться, что шприц-ручка готова для введения дозы.

Если не выполнить проверку поступления инсулина до появления струйки, можно получить слишком мало или слишком много инсулина.

5. Зафиксировать кожу, натянув ее или собрав в большую складку. Повернуть кнопку введения дозы до того числа единиц, которое необходимо для инъекции. Ввести иглу п/к, используя технику выполнения инъекции, рекомендованную лечащим врачом. Положить большой палец на кнопку введения дозы и твердо нажать до полной ее остановки. Для введения полной дозы удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5.
6. Извлечь иглу и надеть на иглу защитный колпачок, осторожно прижать место инъекции ватным тампоном в течение нескольких секунд. Не растирать место инъекции. Если инсулин капает из иглы, скорее всего, пациент не удерживал иглу под кожей достаточно долго. Наличие капли инсулина на кончике иглы — это нормально, это не повлияет на дозу.

7. Пользуясь защитным колпачком иглы, отвернуть иглу и утилизировать ее.

Четные числа напечатаны в окне индикатора дозы в виде чисел, нечетные числа — в виде прямых линий между четными.

Если необходимая для введения доза превышает число единиц, оставшихся в картридже, можно ввести оставшееся количество инсулина в данной шприц-ручке и затем использовать

новую ручку, чтобы завершить введение необходимой дозы, либо ввести всю необходимую дозу, используя новую шприц-ручку.

Не пытаться выполнить инъекцию инсулина путем вращения кнопки введения дозы. Пациент не получит инсулин, если будет вращать кнопку введения дозы. Необходимо нажать на кнопку введения дозы по прямой оси, для того чтобы получить дозу инсулина.

Не пытаться изменить дозу инсулина в процессе выполнения инъекции.

Примечание. Шприц-ручка не позволит пациенту установить дозу инсулина, превышающую число единиц, оставшихся в шприц-ручке. Если нет уверенности в том, что введена полная доза, не следует вводить еще одну. Следует прочитать и соблюдать указания, изложенные в инструкции по применению препарата. Необходимо проверять этикетку на шприц-ручке перед каждой инъекцией, чтобы убедиться, что срок годности препарата не истек и пациент использует правильный тип инсулина; не следует снимать этикетку со шприц-ручки.

Цвет кнопки введения дозы шприц-ручки КвикПен™ соответствует цвету полосы на этикетке шприц-ручки и зависит от типа инсулина. В данном руководстве кнопка введения дозы обозначена серым цветом. Голубой цвет корпуса шприц-ручки КвикПен™ указывает на то, что она предназначена для использования с препаратами линейки Хумалог®.

Важные примечания

Хранение и утилизация

Шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в инструкции по применению.

Не хранить шприц-ручку с прикрепленной к ней иглой. Если иглу оставить прикрепленной, то инсулин может вытекать из шприц-ручки, либо инсулин может засыхать внутри иглы, вызывая тем самым засорение

иглы, или внутри картриджа могут образовываться пузырьки воздуха.

Шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. Не использовать шприц-ручку, если она была заморожена.

Используемую в настоящее время шприц-ручку следует хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от источника тепла и света месте, в местах, недоступных для детей.

Утилизировать использованные иглы в защищенных от прокалывания, закрывающихся контейнерах (например в контейнерах для биологически опасных веществ или отходов), или как рекомендовано лечащим врачом.

Необходимо удалять иглу после выполнения каждой инъекции.

Утилизировать использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл в соответствии с рекомендациями лечащего врача согласно местным требованиям по утилизации медицинских отходов.

Не подвергать повторной переработке заполненный контейнер для острых предметов.

Часто задаваемые вопросы

Нажатие кнопки для введения дозы может стать тугим, если посторонние примеси (грязь, пыль, пища, инсулин или какие-либо жидкости) попали внутрь шприц-ручки. Не следует допускать попадания посторонних примесей внутрь шприц-ручки.

- Почему инсулин вытекает из иглы после того, как пациент закончил введение своей дозы?

Вероятно, пациент слишком быстро извлек иглу из кожи. Необходимо убедиться, что в окне индикатора дозы было число «0».

Для введения следующей дозы нажать и удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5 до того, как игла будет извлечена.

- Как должен выглядеть препарат инсулина?

X

Некоторые препараты инсулина представляют собой мутные суспензии, в то время как другие представляют собой прозрачные растворы; обязательно необходимо прочитать описание инсулина в прилагаемой инструкции по применению.

- Что делать пациенту, если прописанная ему доза выше 60 ЕД?

Если прописанная доза выше 60 ЕД, пациенту потребуется повторная инъекция, или он может связаться по этому вопросу с лечащим врачом.

- Почему для каждой инъекции необходимо использовать новую иглу?

Если иглы используются повторно, то пациент может получить неправильную дозу инсулина, также может произойти засорение иглы, или шприц-ручка начнет заедать, или можно занести инфекцию из-за нарушения стерильности.

- Что делать, если пациент не уверен, сколько инсулина осталось в картридже?

Следует взять ручку таким образом, чтобы кончик иглы был направлен вниз. Шкала на прозрачном держателе картриджа показывает примерное число оставшихся ЕД инсулина. Эти цифры не должны использоваться для установки дозы.

- Что следует делать, если пациент не может снять колпачок со шприц-ручки? Для того, чтобы снять колпачок, необходимо потянуть за него. Если пациент испытывает сложности при снятии колпачка, то следует осторожно поворачивать колпачок по и против часовой стрелки, для того чтобы освободить его, затем, потянув, снять колпачок.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Гипогликемия является наиболее частым побочным эффектом, возникающим при введении препаратов инсулина, включая и Хумалог® Микс 25. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и в исключительных случаях — к смерти.

Аллергические реакции

Возможны местные аллергические ре-

акции — покраснение, отек или зуд в месте инъекции (обычно исчезают в течение нескольких дней или недель; в ряде случаев эти реакции могут быть вызваны причинами, не связанными с инсулином, например раздражением кожи антисептиком или неправильным проведением инъекций).

Системные аллергические реакции (возникают реже, но являются более серьезными) — генерализованный зуд, затрудненное дыхание, одышка, снижение АД, учащение пульса, повышенное потоотделение. Тяжелые случаи системных аллергических реакций могут быть угрожающими для жизни.

В редких случаях тяжелой аллергии на Хумалог® Микс 25 требуется немедленное проведение лечения. Может потребоваться смена инсулина либо проведение десенсибилизации.

Прочие: при длительном применении возможно развитие липодистрофии в месте инъекции.

Спонтанные сообщения. Были выявлены случаи развития отеков, главным образом при быстрой нормализации концентрации глюкозы в крови на фоне интенсивной инсулинотерапии при исходно неудовлетворительном гликемическом контроле (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое действие препарата Хумалог® Микс 25 уменьшается при одновременном назначении со следующими препаратами: пероральными контрацептивами, ГКС, йодсодержащие гормоны щитовидной железы, даназол, β_2 -адреномиметики (например ритодрин, сальбутамол, тербуталин), тиазидные диуретики, хлорпротиксен, диазоксид, изониазид, никотиновая кислота, производные фенотиазина.

Гипогликемическое действие препарата Хумалог® Микс 25 усиливают: β -адреноблокаторы, этанол и этанолсодержащие препараты, анаболические стероиды, фенфлурамин, гуанетидин, тетрациклины, пероральные гипоглике-

мические препараты, салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота), сульфаниламиды, некоторые антидепрессанты (ингибиторы МАО), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), октреотид, препараты лития, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

β-адреноблокаторы, клофелин, резерпин могут маскировать проявление симптомов гипогликемии.

Взаимодействие Хумалога® Микс 25 с другими препаратами инсулина не изучалось.

При необходимости применения других лекарственных препаратов в дополнение к инсулину следует проконсультироваться с врачом (см. «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* гипогликемия, сопровождающаяся следующими симптомами: вялость, повышенное потоотделение, тахикардия, бледность кожных покровов, головная боль, дрожь, рвота, спутанность сознания. При определенных условиях, например при большой длительности или интенсивном контроле сахарного диабета, симптомы-предвестники гипогликемии могут измениться.

Лечение: легкие состояния гипогликемии обычно купируются приемом внутрь глюкозы или сахара. Может потребоваться коррекция дозы инсулина, диеты или физической активности.

Коррекцию среднетяжелой гипогликемии можно проводить с помощью в/м или п/к введения глюкагона с последующим приемом внутрь углеводов.

Тяжелые состояния гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, купируют в/м или п/к введением глюкагона или в/в введением концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). После восстановления сознания пациенту необходимо дать пищу, богатую углеводами, во избежание повторного развития гипогликемии.

Может потребоваться дальнейший прием углеводов и наблюдение за па-

циентом, т.к. возможно возникновение рецидива гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перевод пациента на другой тип или препарат инсулина с другим торговым названием должен происходить под строгим медицинским наблюдением. Изменение активности, торговой марки (производителя), типа (например Регуляр, НПХ и т.д.), видовой принадлежности (животный, человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода производства (ДНК-рекомбинантный инсулин или инсулин животного происхождения) может привести к необходимости коррекции дозы.

Для некоторых пациентов при переходе с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин может возникнуть необходимость коррекции дозы. Это может произойти уже при первом введении препарата человеческого инсулина или постепенно в течение нескольких недель или месяцев после перевода.

Симптомы-предвестники гипогликемии на фоне введения человеческого инсулина у некоторых пациентов могут быть менее выражены или отличаться от тех, которые наблюдались у них на фоне введения инсулина животного происхождения. При нормализации уровня глюкозы крови, например в результате интенсивной терапии инсулином, могут исчезнуть все или некоторые симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Симптомы-предвестники гипогликемии могут измениться или быть менее выраженными при длительном течении сахарного диабета, диабетической невропатии или лечении такими препаратами, как β-адреноблокаторы.

Применение неадекватных доз или прекращение лечения, особенно у больных сахарным диабетом типа 1, может привести к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу (состояния, потенциально угрожающие жизни пациента).

X

Потребность в инсулине может снизиться при недостаточности функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы при почечной или печеночной недостаточности. При некоторых заболеваниях или эмоциональном перенапряжении потребность в инсулине может увеличиться. Коррекция дозы инсулина может также потребоваться при увеличении физической нагрузки или при изменении обычной диеты.

При применении препаратов инсулина в комбинации с препаратами группы тиазолидиндиона повышается риск развития отеков и ХСН, особенно у пациентов с заболеваниями ССС и наличием факторов риска ХСН.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Во время гипогликемии у пациента возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Это может представлять опасность в ситуациях, при которых эти способности особенно необходимы (например, вождение автомобиля или управление механизмами). Следует рекомендовать больным принимать меры предосторожности во избежание гипогликемии во время вождения автотранспорта и управления механизмами. Это особенно важно для пациентов со слабо выраженными или отсутствующими симптомами-предвестниками гипогликемии или при частом развитии гипогликемии. В таких случаях врач должен оценить целесообразность вождения пациентом автомобиля и управления механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл. По 3 мл в картридже из нейтрального стекла. По 5 картриджей помещают в блистер. По 1 бл. помещают в пачку картонную. Или картридж встраивают в шприц-ручку КвикПен™. По 5 шприц-ручек помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХУМАЛОГ® МИКС 50 (HUMALOG® MIX 50)

Инсулин лизпро двухфазный . . . 167

Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария)



сусп. для п/к введ. 100 МЕ/мл,
картр. в шпр.-ручке КвикПен™ 3 мл,
пач. картон. 5

Хумалог® Микс 50

СОСТАВ

Суспензия для подкож-

ного введения 1 мл
активное вещество:

инсулин лизпро 100 МЕ

вспомогательные вещества: метакрезол — 2,2 мг; фенол жидкий — 1 мг; глицерол (глицерин) — 16 мг; протамина сульфат — 0,19 мг; натрия гидрофосфата гептагидрат — 3,78 мг; цинка оксид — q.s. (до получения ионов цинка 30,5 мкг); 10% раствор хлористоводородной кислоты и/или 10% раствор натрия гидроксида — q.s. до pH 7,0–7,8; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Суспензия белого цвета, которая при расслаивании образует белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Хумалог® Микс 50 представляет собой готовую смесь, состоящую из раствора инсулина лизпро 50% (быстродействующий аналог человеческого инсулина) и протамина суспензии инсулина лизпро 50% (аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия). Основным действием инсулина лизпро является регуляция метаболизма глюкозы.

Кроме того, он обладает анаболическим и антикатаболическим действием на различные ткани организма. В мышечной ткани происходит увеличение содержания гликогена, жирных кислот, глицерола, усиление синтеза белка и увеличение потребления аминокислот, но при этом происходит снижение гликогенолиза, глюконеогенеза, кетогенеза, липолиза, катаболизма белков и высвобождения аминокислот.

Было показано, что инсулин лизпро эквивалентен человеческому инсулину, но его эффект наступает быстрее и длится меньше. После п/к инъекции препарата Хумалог® Микс 50 наблюдается быстрое начало действия и раннее наступление пика активности инсулина лизпро. Начало действия препарата — примерно через 15 мин, что позволяет вводить препарат непосредственно перед едой (за 0–15 мин до еды), в отличие от обычного человеческого инсулина. Профиль действия инсулина лизпро протамина похож на профиль действия обычного инсулина-изофана с продолжительностью действия примерно 15 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объем вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и других параметров. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсу-

линазой в основном в печени и почках. Выводится почками (30–80%).

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к инсулину или одному из компонентов препарата;
- гипогликемия.

Безопасность и эффективность применения препарата Хумалог® Микс 50 у пациентов до 18 лет не изучена.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Достаточных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Пациенткам, страдающим сахарным диабетом, рекомендуется информировать врача о наступившей или планируемой беременности.

В период беременности особенно важно контролировать состояние пациенток, получающих терапию инсулином. Потребность в инсулине обычно снижается во время I триместра и увеличивается во время II и III триместров. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться.

У пациенток с сахарным диабетом в период кормления грудью может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или диеты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в область плеча, бедра, ягодицы или живота. Места инъекций следует чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще примерно 1 раза в месяц. При п/к введении препарата Хумалог® Микс 50 необходимо проявлять осторожность во избежание попадания препарата в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место инъекции.

Температура вводимого препарата должна соответствовать комнатной. Дозу препарата Хумалог® Микс 50 врач определяет индивидуально, в зависимости от уровня глюкозы в кро-

X

ви. Режим введения инсулина индивидуальный.

В/в введение препарата Хумалог® Микс 50 недопустимо.

При установке картриджа в устройство и присоединении иглы следует строго соблюдать инструкции производителя устройства для введения инсулина.

Правила введения препарата Хумалог® Микс 50

Подготовка к введению. Только для суспензий инсулина: осторожно прокатать шприц-ручку 10 раз между ладонями и перевернуть шприц-ручку 10 раз. Перемешивание важно для того, чтобы быть уверенными в получении правильной дозы. Инсулин должен выглядеть однородно перемешанным. Не следует энергично встряхивать, т.к. это может привести к появлению пены, которая может помешать правильному набору дозы. Для облегчения перемешивания картридж содержит небольшой стеклянный шарик. Препарат не подлежит использованию, если в нем после перемешивания имеются хлопья.

Перед проведением инъекции необходимо ознакомиться с Руководством по использованию шприц-ручки КвикПен™.

Руководство по использованию шприц-ручки КвикПен™

Шприц-ручка КвикПен™ проста в применении. Она представляет собой устройство для введения инсулина («инсулиновая шприц-ручка»), содержащее 3 мл (300 ЕД) препарата инсулина с активностью 100 МЕ/мл. Можно вводить от 1 до 60 ЕД инсулина за одну инъекцию. Можно устанавливать дозу с точностью до одной единицы. Если установлено слишком много единиц, можно исправить дозу без потери инсулина. Шприц-ручку КвикПен™ рекомендуется использовать с иглами производства *Becton, Dickinson and Company (BD)* для шприц-ручек. Перед использованием шприц-ручки необходимо убедиться, что игла полностью присоединена к шприц-ручке.

В дальнейшем следует выполнять следующие правила.

1. Соблюдать правила асептики и антисептики, рекомендованные лечащим врачом.
2. Вымыть руки.
3. Выбрать место для инъекции.
4. Протереть кожу в месте инъекции.
5. Места инъекций чередовать таким образом, чтобы одно и то же место использовать не чаще примерно одного раза в месяц.

Подготовка шприц-ручки КвикПен™ и введение

1. Потянуть колпачок шприц-ручки, чтобы снять его. Не вращать колпачок. Не снимать этикетку со шприц-ручки. Убедиться, что инсулин проверен на тип инсулина; дату истечения срока годности; внешний вид.
2. Взять новую иглу. Удалить бумажную наклейку с внешнего колпачка иглы. Использовать тампон, смоченный спиртом, для того чтобы протереть резиновый диск на конце держателя картриджа. Надеть иглу, находящуюся в колпачке, прямо по оси на шприц-ручку. Навинтить иглу до полного присоединения.
3. Снять с иглы внешний колпачок. Не выбрасывать его. Снять внутренний колпачок иглы и выбросить его.
4. Проверить шприц-ручку КвикПен™ на поступление инсулина. Каждый раз следует выполнять проверку поступления инсулина. Проверка поступления инсулина из шприц-ручки должна выполняться перед каждой инъекцией до появления струйки инсулина, чтобы убедиться, что шприц-ручка готова для введения дозы.
- Если не выполнить проверку поступления инсулина до появления струйки, можно получить слишком мало или слишком много инсулина.
5. Зафиксировать кожу, натянув ее или собрав в большую складку. Ввести иглу п/к, используя технику выполнения инъекции, рекомендованную лечащим врачом. Повернуть кнопку введения дозы до того числа единиц, которое не-

обходимо для инъекции. Ввести иглу п/к, используя технику выполнения инъекции, рекомендованную лечащим врачом. Положить большой палец на кнопку введения дозы и твердо нажать до полной ее остановки. Для введения полной дозы удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5.

6. Извлечь иглу и осторожно прижать место инъекции ватным тампоном в течение нескольких секунд. Не растирать место инъекции. Если инсулин капает из иглы, скорее всего, пациент не удерживал иглу под кожей достаточно долго. Наличие капли инсулина на кончике иглы — это нормально, это не повлияет на дозу. Осторожно надеть на иглу внешний колпачок. Снимать иглу следует после каждой инъекции, чтобы предотвратить попадание пузырьков воздуха в картридж. Не следует хранить шприц-ручку с прикрепленной к ней иглой.

7. Пользуясь защитным колпачком иглы, отвернуть иглу и утилизировать ее в соответствии с указаниями лечащего врача.

Четные числа напечатаны в окне индикатора дозы в виде чисел, нечетные числа — в виде прямых линий между четными.

Если необходимая для введения доза превышает число единиц, оставшихся в картридже, можно ввести оставшееся количество инсулина в данной шприц-ручке и затем использовать новую ручку, чтобы завершить введение необходимой дозы, либо ввести всю необходимую дозу, используя новую шприц-ручку.

Не пытаться выполнить инъекцию инсулина путем вращения кнопки введения дозы. Пациент не получит инсулин, если будет вращать кнопку введения дозы. Необходимо нажать на кнопку введения дозы по прямой оси, для того чтобы получить дозу инсулина.

Не пытаться изменить дозу инсулина в процессе выполнения инъекции.

Примечание. Шприц-ручка не позволит пациенту установить дозу инсу-

лина, превышающую число единиц, оставшихся в шприц-ручке. Если нет уверенности в том, что введена полная доза, не следует вводить еще одну. Следует прочитать и соблюдать указания, изложенные в инструкции по применению препарата. Необходимо проверять этикетку на шприц-ручке перед каждой инъекцией, чтобы убедиться, что срок годности препарата не истек и пациент использует правильный тип инсулина; не следует снимать этикетку со шприц-ручки.

Цвет кнопки введения дозы шприц-ручки КвикПен™ соответствует цвету полосы на этикетке шприц-ручки и зависит от типа инсулина. В данном руководстве кнопка введения дозы обозначена серым цветом. Голубой цвет корпуса шприц-ручки КвикПен™ указывает на то, что она предназначена для использования с препаратами линейки Хумалог®.

Хранение и утилизация

Шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в инструкции по применению.

Не хранить шприц-ручку с прикрепленной к ней иглой. Если иглу оставить прикрепленной, то инсулин может вытекать из шприц-ручки, либо инсулин может засыхать внутри иглы, вызывая тем самым засорение иглы, или внутри картриджа могут образовываться пузырьки воздуха.

Шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C. Не использовать шприц-ручку, если она была заморожена.

Используемую в настоящее время шприц-ручку следует хранить при температуре не выше 30 °C в защищенном от источника тепла и света месте, в местах, недоступных для детей.

Утилизировать использованные иглы в защищенных от прокалывания, закрывающихся контейнерах (например, в контейнерах для биологически опасных веществ или отхо-

X

дов), или как рекомендовано лечащим врачом.

Необходимо удалять иглу после выполнения каждой инъекции.

Утилизировать использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл в соответствии с рекомендациями лечащего врача согласно местным требованиям по утилизации медицинских отходов.

Не подвергать повторной переработке заполненный контейнер для острых предметов.

Часто задаваемые вопросы

Нажатие кнопки для введения дозы может стать тугим, если посторонние примеси (грязь, пыль, пища, инсулин или какие-либо жидкости) попали внутрь шприц-ручки. Не следует допускать попадания посторонних примесей внутрь шприц-ручки.

- Почему инсулин вытекает из иглы после того, как пациент закончил введение своей дозы?

Вероятно, пациент слишком быстро извлек иглу из кожи. Необходимо убедиться, что что в окне индикатора дозы было число «0».

Для введения следующей дозы нажать и удерживать кнопку введения дозы и медленно сосчитать до 5 до того, как игла будет извлечена.

- Как должен выглядеть препарат инсулина?

Некоторые препараты инсулина представляют собой мутные суспензии, в то время как другие представляют собой прозрачные растворы; обязательно необходимо прочитать описание инсулина в прилагаемой инструкции по применению.

- Что делать пациенту, если прописанная ему доза выше 60 ЕД?

Если прописанная доза выше 60 ЕД, пациенту потребуется повторная инъекция, или он может связаться по этому вопросу с лечащим врачом.

- Почему для каждой инъекции необходимо использовать новую иглу?

Если иглы используются повторно, то пациент может получить неправо-

льную дозу инсулина, также может произойти засорение иглы, или шприц-ручка начнет заедать, или можно занести инфекцию из-за нарушения стерильности.

- Что делать, если пациент не уверен, сколько инсулина осталось в картридже?

Следует взять ручку таким образом, чтобы кончик иглы был направлен вниз. Шкала на прозрачном держателе картриджа показывает примерное число оставшихся ЕД инсулина. Эти цифры не должны использоваться для установки дозы.

- Что следует делать, если пациент не может снять колпачок со шприц-ручки?

Для того, чтобы снять колпачок, необходимо потянуть за него. Если пациент испытывает сложности при снятии колпачка, то следует осторожно повращать колпачок по и против часовой стрелки, для того чтобы освободить его, затем, потянув, снять колпачок.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Гипогликемия* является наиболее частым побочным эффектом, возникающим при введении всех препаратов инсулина, включая и Хумалог® Микс 50. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и в исключительных случаях — к смерти.

Аллергические реакции: у больных могут наблюдаться местные аллергические реакции в виде покраснения, отека или зуда в месте инъекции. Эти незначительные реакции обычно исчезают в течение нескольких дней или недель. В ряде случаев эти реакции могут быть вызваны причинами, не связанными с инсулином, например раздражением кожи очищающим агентом или неправильным проведением инъекций.

Системные аллергические реакции: возникают реже, но являются более серьезными. Они могут проявляться генерализованным зудом, затруднением дыхания, одышкой, снижением АД, учащением пульса, повышенной

потливостью. Тяжелые случаи системных аллергических реакций могут быть угрожающими для жизни. В редких случаях тяжелой аллергии к препарату Хумалог® Микс 50 требуется немедленное проведение лечения. Возможно потребуется смена инсулина либо проведение десенсибилизации.

При длительном применении возможно развитие липодистрофии в месте инъекции.

Спонтанные сообщения. Были выявлены случаи развития отеков, главным образом, при быстрой нормализации концентрации глюкозы в крови на фоне интенсивной инсулинотерапии при исходно неудовлетворительном гликемическом контроле (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипогликемическое действие препарата Хумалог® Микс 50 снижается при совместном назначении со следующими ЛС: пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, даназол, β_2 -адреномиметики (например, ритодрин, сальбутамол, тербуталин), тиазидные диуретики, хлорпротиксен, диазоксид, изониазид, никотиновая кислота, производные фенотиазина.

Гипогликемическое действие препарата Хумалог® Микс 50 усиливают: β -адреноблокаторы, этанол и этанолсодержащие препараты, анаболические стероиды, фенфлурамин, гуанетидин, тетрациклины, пероральные гипогликемические препараты, салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота), сульфаниламидные препараты, некоторые антидепрессанты (ингибиторы МАО), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), октреотид, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

β -адреноблокаторы, клофелин, резерпин могут маскировать проявление симптомов гипогликемии.

Взаимодействие препарата Хумалог® Микс 50 с другими препаратами инсулина не изучалось.

При необходимости применения других лекарственных препаратов в дополнение к инсулину следует проконсультироваться с врачом (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Передозировка инсулина вызывает гипогликемию, сопровождающуюся следующими симптомами:* вялость, повышенная потливость, тахикардия, бледность кожных покровов, головная боль, дрожь, рвота, спутанность сознания. При определенных условиях, например, при большой длительности заболевания или при интенсивном контроле сахарного диабета, симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться.

Лечение: легкие состояния гипогликемии обычно можно купировать приемом внутрь глюкозы или сахара. Может потребоваться коррекция дозы инсулина, диеты или физической активности. Коррекцию среднетяжелой гипогликемии можно проводить с помощью в/м или п/к введения глюкагона с последующим приемом внутрь углеводов. Тяжелые состояния гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, купируют в/м или п/к введением глюкагона или в/в введением концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). После восстановления сознания больному необходимо дать пищу, богатую углеводами, во избежание повторного развития гипогликемии. Может потребоваться дальнейший прием углеводов и последующее наблюдение за пациентом, т.к. возможно возникновение рецидива гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перевод больного на другой тип или препарат инсулина с другим торговым названием должен происходить под строгим медицинским наблюдением. Изменение концентрации инсулина, торговой марки (производителя), типа (Регуляр, НПХ и т.д.), видовой принадлежности (животный, человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода производства

X

(ДНК-рекомбинантный инсулин или инсулин животного происхождения) может потребовать коррекции дозы.

Для некоторых больных при переходе с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин может возникнуть необходимость коррекции дозы. Это может произойти уже при первом введении препарата человеческого инсулина или постепенно в течение нескольких недель или месяцев после перевода.

Симптомы-предвестники гипогликемии на фоне введения человеческого инсулина у некоторых больных могут быть менее выражены или отличаться от тех, которые наблюдались у них на фоне введения инсулина животного происхождения. При нормализации концентрации глюкозы крови, например, в результате интенсивной терапии инсулином, могут исчезнуть все или некоторые симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы.

Симптомы-предвестники гипогликемии могут измениться или быть менее выраженными при длительном течении сахарного диабета, диабетической нейропатии или лечении такими препаратами, как β -адреноблокаторы.

Применение неадекватных доз или прекращение лечения, особенно у больных сахарным диабетом типа 1, может привести к гипергликемии и диабетическому кетоацидозу (состояния, потенциально угрожающие жизни пациента). Потребность в инсулине может снизиться при недостаточности функции надпочечников, гипопизиза или щитовидной железы, при почечной или печеночной недостаточности. При некоторых заболеваниях или при эмоциональном перенапряжении потребность в инсулине может увеличиться.

Коррекция дозы инсулина может также потребоваться при увеличении физической нагрузки или при изменении обычной диеты. При применении препаратов инсулина в комбинации с препаратами группы тиазолидиндиона по-

вышается риск развития отеков и ХСН, особенно у пациентов с заболеваниями ССС и наличием факторов риска ХСН.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Во время гипогликемии у больного могут снижаться концентрация внимания и скорость психомоторных реакций. Это может представлять опасность в ситуациях, при которых эти способности особенно необходимы (например, вождение автотранспортных средств или управление механизмами).

Следует рекомендовать больным принимать меры предосторожности для избежания гипогликемии во время вождения автотранспортных средств и управления механизмами. Это особенно важно для пациентов со слабо выраженными или отсутствующими симптомами-предвестниками гипогликемии или при частом развитии гипогликемии. В таких случаях врач должен оценить целесообразность вождения пациентом автомобиля и управления механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл.

Картриджи: по 3 мл препарата в картридже. По 5 картриджей в блистере. По 1 бл. в пачке картонной.

Шприц-ручки КвикПен™: по 3 мл препарата в картридже, встроенном в шприц-ручку КвикПен™. По 5 шприц-ручек КвикПен™ в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИЛОК® (EGILOK®)

Метопролол* 213

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

метопролола тартрат 25 мг

50 мг

100 мг

вспомогательные вещества:
МКЦ — 41,5/83/166 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 7,5/15/30 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2/4/8 мг; повидон (К90) — 2/4/8 мг; магния стеарат — 2/4/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки, 25 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной разделительной линией и двойным скосом (форма «двойной снеп») на одной стороне и гравировкой «Е 435» — на другой, без запаха.

Таблетки, 50 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой «Е 434» — на другой, без запаха.

Таблетки, 100 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой «Е 432» — на другой, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Бета₁-адреноблолирующее, антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия

Метопролол подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма, сократимости, сердечного выброса и АД.

При артериальной гипертензии метопролол снижает АД у пациентов в положении стоя и лежа. Длительный антигипертензивный эффект препарата связан с постепенным снижением ОПСС.

При артериальной гипертензии длительное применение препарата приводит к статистически значимому снижению массы левого желудочка и улучшению его диастолической функции. У мужчин с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии метопролол снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (прежде всего внезапная смерть, смертельный и не-смертельный инфаркт и инсульт).

Как и другие бета-адреноблокаторы, метопролол снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения системного АД, ЧСС и сократимости миокарда. Снижение ЧСС и соответствующее удлинение диастолы при приеме метопролола обеспечивают улучшение кровоснабжения и усвоения кислорода миокардом с нарушенным кровотоком. Поэтому при стенокардии препарат снижает число, продолжительность и тяжесть приступов, а также бессимптомных проявлений ишемии и улучшает физическую работоспособность пациента.

При инфаркте миокарда метопролол снижает показатель смертности, уменьшая риск внезапной смерти. Этот эффект прежде всего связан с предупреждением эпизодов желудочковой фибрилляции. Снижение показателя смертности можно также наблюдать при применении метопролола как в ранней, так и в поздней фазе инфаркта миокарда, а также у пациентов группы высокого риска и больных сахарным диабетом. Применение препарата после инфаркта



табл. 50 мг, фл. коричн. стекл. 60,
пач. картон. 1
Эгилорк®

миокарда снижает вероятность смертельного повторного инфаркта.

При ХСН на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, начиная с низких доз (2×5 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента.

При суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолы метопролол снижает частоту желудочковых сокращений и число желудочковых экстрасистол.

В терапевтических дозах периферические вазоконстрикторные и бронхоконстрикторные эффекты метопролола менее выражены, чем такие же эффекты неселективных бета-адреноблокаторов.

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами, метопролол меньше влияет на продукцию инсулина и углеводный обмен. Он не увеличивает продолжительность приступов гипогликемии.

Метопролол вызывает небольшое повышение концентрации триглицеридов и небольшое снижение концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Наблюдается значительное снижение общей концентрации холестерина сыворотки крови после нескольких лет приема метопролола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Метопролол быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Для препарата характерна линейная фармакокинетика в терапевтическом диапазоне доз.

$C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1,5–2 ч после приема внутрь. После всасывания метопролол в значительной степени подвергается метаболизму первичного прохождения через печень. Биодоступность метопролола составляет примерно 50% при однократном и примерно 70% при регулярном приеме.

Прием одновременно с пищей может повысить биодоступность метопролола на 30–40%. Метопролол незначительно (~5–10%) связывается с белками плазмы крови. V_d составляет 5,6 л/кг. Метопролол метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ в среднем — 3,5 ч (от 1 до 9 ч). Общий клиренс составляет примерно 1 л/мин. Примерно 95% введенной дозы выделяется почками, 5% — в виде неизмененного метопролола. В некоторых случаях это значение может достигать 30%.

Существенных изменений фармакокинетики у пожилых пациентов не выявлено.

Нарушение функции почек не влияет на системную биодоступность или выведение метопролола. Однако в этих случаях наблюдается снижение экскреции метаболитов. При тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин) наблюдается значительное накопление метаболитов. Однако такое накопление метаболитов не усиливает степень бета-адренергической блокады.

Нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику метопролола. Однако при тяжелом циррозе печени и после наложения портосистемного шунта биодоступность может возрасти, а общий клиренс из организма снизиться. После портосистемного шунтирования общий клиренс препарата из организма составляет примерно 0,3 л/мин, а AUC увеличивается примерно в 6 раз по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами);
- ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии;

- нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия);
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- гипертиреоз (комплексная терапия);
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II или III степени;
- синоатриальная блокада;
- синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- синдром слабости синусового узла;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных);
- одновременное в/в введение верапамила;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов.

В связи с недостаточностью клинических данных Эгилек® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся ЧСС ниже 45 уд./мин, с интервалом PQ более 240 мс и cAD ниже 100 мм рт. ст.

С осторожностью: сахарный диабет; метаболический ацидоз; бронхиальная астма; ХОБЛ; почечная/печеночная недостаточность; миастения; феохромоцитома (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами); тиреотоксикоз; AV блокада I степени; депрессия (в т.ч. в анамнезе); псориаз; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перебегающая хромота, синдром Рейно); беременность; период лактации; пожилой возраст; па-

циенты с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Применение препарата возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Если прием препарата необходим, следует тщательно следить за плодом, а затем и за новорожденным в течение нескольких дней (48–72 ч) после родов, т.к. возможны развитие брадикардии, угнетение дыхания, снижение АД и гипогликемия. Несмотря на то что при приеме терапевтических доз метопролола лишь небольшие количества препарата выделяются в грудное молоко, новорожденного следует держать под наблюдением (возможна брадикардия). Применение препарата в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Эгилек® таблетки можно принимать с пищей или вне зависимости от приема пищи. При необходимости таблетку можно разломить пополам.

Дозу следует подобрать постепенно и индивидуально во избежание чрезмерной брадикардии. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Рекомендуемые дозы

Артериальная гипертензия. При легкой или умеренной степени артериальной гипертензии начальная доза — 25–50 мг два раза в день (утром и вечером). При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 100–200 мг/сут или добавить другое гипотензивное средство.

Стенокардия. Начальная доза — 25–50 мг от двух до трех раз в сутки. В зависимости от эффекта, эту дозу можно постепенно повысить до 200

мг в сутки или добавить другой антиангинальный препарат.

Поддерживающая терапия после инфаркта миокарда. Обычная суточная доза — 100–200 мг/сут, разделенная на два приема (утром и вечером).

Нарушения ритма сердца. Начальная доза — от 25 до 50 мг два или три раза в день. При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 200 мг/сут или добавить другое противаритмическое средство.

Гипертиреоз. Обычная суточная доза составляет 150–200 мг в сутки за 3–4 приема.

Функциональные расстройства сердца, сопровождающиеся ощущением сердцебиения. Обычная суточная доза составляет 50 мг 2 раза в день (утром и вечером); при необходимости ее можно повысить до 200 мг в два приема.

Профилактика приступов мигрени. Обычная суточная доза составляет 100 мг/сут в два приема (утром и вечером); при необходимости ее можно повысить до 200 мг/сут в 2 приема.

Особые группы пациентов

При нарушении функции почек изменение режима дозирования не требуется.

При циррозе печени обычно не требуется изменение дозы в связи с низким связыванием метопролола с белками плазмы крови (5–10%). При тяжелой печеночной недостаточности (например после операции портокавального шунтирования) может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Эгилек®.

У пожилых больных коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эгилек® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты обычно слабые и обратимые. Перечисленные ниже побочные эффекты зарегистрированы в клинических испытаниях и при терапевтическом применении метопролола. В некоторых случаях связь нежелательного явления с применением пре-

парата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко, включая отдельные сообщения ($\leq 0,01\%$).

Со стороны нервной системы: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; редко — повышенная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения; очень редко — амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны ССС: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (в некоторых случаях возможны синкопальные состояния), похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто — временное усиление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с инфарктом миокарда, АВ блокада I степени; редко — нарушения проводимости, аритмия; очень редко — гангрена (у пациентов с нарушениями периферического кровообращения).

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боль в животе, запор или диарея; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: нечасто — крапивница, повышенное потоотделение; редко — алопеция; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Прочие: нечасто — увеличение массы тела; очень редко — артралгия, тромбозитопения.

Прием препарата Эгилек® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивные эффекты препарата Эгилек® и других гипотензивных средств при совместном применении обычно усиливаются. Во избежание артериальной гипотензии необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими комбинации таких средств. Однако суммацией эффектов антигипертензивных препаратов можно при необходимости пользоваться для достижения эффективного контроля АД.

Одновременное применение метопролола и БМКК типа дилтиазема и верапамила может привести к усилению отрицательного инотропного и хронотропного эффектов. Следует избегать в/в введения БМКК типа верапамила пациентам, получающим бета-адреноблокаторы.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме со следующими средствами

Пероральные антиаритмические препараты (типа хинидина и амиодарона) — риск брадикардии, АВ блокады. Сердечные гликозиды (риск брадикардии, нарушений проводимости; метопролол не влияет на положительный инотропный эффект сердечных гликозидов).

Другие гипотензивные препараты (особенно группы гуанетидина, резерпина, альфа-метилдофа, клонидина и гуанфацина) — из-за риска гипотензии и/или брадикардии.

Прекращение одновременного приема метопролола и клонидина следует обязательно начинать, отменяя метопролол, а затем (через несколько

дней) клонидин; если сначала отменить клонидин, может развиваться гипертонический криз.

Некоторые препараты, действующие на ЦНС, например снотворные, транквилизаторы, три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики и этанол, повышают риск артериальной гипотензии.

Средства для наркоза (риск угнетения сердечной деятельности).

Альфа- и бета-симпатомиметики (риск артериальной гипертензии, значительной брадикардии; возможность остановки сердца).

Эрготамин (усиление вазоконстрикторного эффекта).

Бета₁-симпатомиметики (функциональный антагонизм).

НПВС (например индометацин) — могут ослаблять антигипертензивный эффект.

Эстрогены (возможно снижение антигипертензивного эффекта метопролола).

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин (метопролол может усилить их гипогликемические эффекты и маскировать симптомы гипогликемии).

Курареподобные миорелаксанты (усиление нервно-мышечной блокады).

Ингибиторы ферментов (например циметидин, этанол, гидралазин; избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например пароксетин, флуоксетин и сертралин) — усиление эффектов метопролола вследствие повышения его концентрации в плазме крови.

Индукторы ферментов (рифампицин и барбитураты): эффекты метопролола могут снижаться вследствие повышения печеночного метаболизма.

Одновременное применение средств, блокирующих симпатические ганглии, или других бета-адреноблокаторов (например глазные капли), или ингибиторов МАО, требует тщательного медицинского наблюдения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, тошнота, рвота, бронхоспазм, цианоз, гипогликемия, потеря сознания, кома. Перечисленные выше симптомы могут усиливаться при одновременном приеме этанола, гипотензивных препаратов, хинидина и барбитуратов.

Первые признаки передозировки появляются через 20 мин — 2 ч после приема препарата.

Лечение: необходимо тщательное наблюдение за пациентом (контроль АД, ЧСС, частоты дыхания, функции почек, концентрации глюкозы в крови, электролитов сыворотки крови) в условиях отделения интенсивной терапии.

Если препарат был принят недавно, промывание желудка с применением активированного угля может снизить дальнейшее всасывание препарата (если промывание невозможно, можно вызвать рвоту, если больной в сознании).

В случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и угрозы сердечной недостаточности — в/в, с интервалом в 2–5 мин назначаются бета-адреномиметики — до достижения желаемого эффекта или в/в вводится 0,5–2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта — допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин). При гипогликемии — введение 1–10 мг глюкагона; установка временного водителя ритма. При бронхоспазме следует ввести бета₂-адреномиметики. При судорогах — медленное в/в введение диазепама. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль больных, принимающих бета-адреноблокаторы, включает регулярное измерение ЧСС и АД, концентрации глюкозы крови у больных сахарным диабетом. При необходимости, для

больных сахарным диабетом дозу инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь следует подобрать индивидуально. Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин. При приеме дозы выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность.

При сердечной недостаточности лечение препаратом Эгилек® начинают только после достижения стадии компенсации сердечной функции.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина) у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Анафилактический шок может протекать тяжелее у больных, принимающих Эгилек®.

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения.

Следует избегать резкого прекращения приема препарата Эгилек®. Препарат следует отменять постепенно, путем снижения доз в течение примерно 14 дней. Резкая отмена может усилить симптомы стенокардии и повысить риск коронарных нарушений. Особое внимание при отмене препарата необходимо уделить пациентам с заболеванием коронарных артерий.

При стенокардии напряжения подобранная доза препарата Эгилек® должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55–60 уд./мин, при нагрузке — не более 110 уд./мин.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Эгилек® может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотокси-

козом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня. В случае назначения препарата Эгилек® больным сахарным диабетом следует контролировать концентрации глюкозы крови и при необходимости корригировать дозу инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь (см. «Взаимодействие»).

При необходимости назначения пациентам с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей терапии используют бета₂-адреностимуляторы; при феохромоцитоме — альфа-адреноблокаторы.

При необходимости проведения хирургического вмешательства необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о проводимой терапии (выбор средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием), отмена препарата не рекомендуется.

Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления чрезмерного снижения АД или брадикардии.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного снижения АД (сАД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени; иногда необходимо

прекратить лечение. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек.

Следует проводить особый контроль состояния больных с депрессивными расстройствами, принимающих метопролол; в случае развития депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов, рекомендуется прекратить терапию.

При возникновении прогрессирующей брадикардии следует снизить дозу или прекратить прием препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 25 мг.* По 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ-крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. в картонной пачке. Или по 20 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ//алюминиевая фольга. 3 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 50 мг. По 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ-крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. в картонной пачке. Или по 15 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ//алюминиевая фольга. 4 блистера в картонной пачке.

Таблетки, 100 мг. По 30 или 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ-крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (ESSENTIALE® N)

Фосфолипиды 314

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)



*р-р для в/в введ. 250 мг/5 мл, ам-
темн. стекл. 5 мл, уп. контурн.
пластик. 5, нач. картон. 1*

Эссенциале® Н

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения 5 мл
активное вещество:

эссенциальные фосфолипиды EPL® — фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащей 93% (3-sn-фосфатидил) холина 250,00 мг
вспомогательные вещества: бензиловый спирт — 45,00 мг; дезокси-холевая кислота — 126,50 мг; натрия хлорид — 12,00 мг; натрия гидроксид — 13,40 мг; рибофлавин — 0,50 мг; вода для инъекций — до 5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гепатопротективное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. При болезнях печени всегда имеется повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл, которое приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® Н, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них ПНЖК (эссенциальных). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации. Цис-двойные связи их ПНЖК предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обуславливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® Н, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности ЛПВП связываться с холестерином.

Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм ли-

пидов и белков; на дезинтоксикационную функцию печени; на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани в печени.

При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация желчи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Связываясь главным образом с ЛПВП, фосфатидилхолин поступает, в частности, в клетки печени.

$T_{1/2}$ холинового компонента составляет 66 ч, а ненасыщенных жирных кислот — 32 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- жировая дегенерация печени (в т.ч. при сахарном диабете);
- острые и хронические гепатиты, цирроз печени, некроз клеток печени, печеночная кома и прекома, токсические поражения печени;
- пред- и послеоперационное лечение, особенно при операциях в области гепатобилиарной зоны;
- токсикоз беременности;
- псориаз;
- радиационный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из ингредиентов препарата;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: беременность, в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта, который может проникать через плацентарный барьер (применение препаратов, содержащих бензиловый спирт, у рожденных в срок новорожденных или недоношенных новорожденных, ассоциировалось с развитием синдрома одышки с летальным исходом).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат предназначен для в/в введения, его не следует вводить внутримышечно из-за возможных местных реакций раздражения. При отсутствии иных рекомендаций врача —

1–2 ампл. (5–10 мл) или в тяжелых случаях — 2–4 ампл. (10–20 мл) в день. Содержимое 2 ампл. может быть введено одновременно. Нельзя смешивать в одном шприце с другими ЛС. Рекомендуется разводить раствор кровью пациента в соотношении 1:1.

При необходимости разведения препарата используется только 5 или 10% раствор декстрозы для инфузионного введения, а раствор разведенного препарата должен оставаться прозрачным в течение всего времени введения.

Нельзя разводить препарат электролитными растворами (изотонический раствор, раствор Рингера)!

Рекомендуется как можно быстрее дополнить парентеральное введение пероральным приемом препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В целях оценки частоты побочных эффектов используются следующие определения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестная частота (по имеющимся данным невозможно установить частоту возникновения).

Со стороны иммунной системы: редко — из-за содержания в составе препарата бензилового спирта возможно развитие реакций повышенной чувствительности; очень редко — возможны кожные аллергические реакции (сыпь, экзантема или крапивница); неизвестная частота — зуд.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. До настоящего времени неизвестно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует использовать только прозрачный раствор!

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения, 250 мг/5 мл. По 5 мл препарата в ампулах темного стекла с пережимом. По 5 ампл. помещают в контурную упаковку из ПВХ. По 1 контурной упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭУТИРОКС® (EUTHYROX®)**Левотироксин натрия*** 183**МЕРК СЕРОНО**

табл. 88 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 50 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

СОСТАВ**Таблетки** 1 табл.*активное вещество:*

левотироксин натрия . . . 25 мкг
 50 мкг
 75 мкг
 88 мкг
 100 мкг
 112 мкг
 125 мкг
 137 мкг
 150 мкг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 25 мг; желатин — 5 мг; кроскармеллоза натрия — 3,5 мг; магния стеарат — 0,5 мг; лактозы моногидрат — 65,975/65,95/65,925/65,912/65,9/65,888/65,875/65,863/65,85 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, круглые таблетки, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таб-

летки — гравировка «ЕМ + дозировка».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Восполняющее дефицит гормонов щитовидной железы.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический левовращающий изомер тироксина. После частичного превращения в трийодтиронин (в печени и почках) и перехода в клетки организма оказывает влияние на развитие и рост тканей, обмен веществ. В малых дозах оказывает анаболическое действие на белковый и жировой обмен, в средних — стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность ССС и ЦНС, в больших — угнетает выработку тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и ТТГ гипофиза.

Терапевтический эффект развивается через 7–12 дней и сохраняется в течение этого же времени после отмены препарата. Клинический эффект при гипотиреозе проявляется через 3–5 сут. Диффузный зоб уменьшается или исчезает в течение 3–6 мес.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь левотироксин натрия всасывается



табл. 75 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 100 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

ся преимущественно в верхнем отделе тонкого кишечника (до 80% принятой дозы). Прием пищи снижает всасываемость левотироксина. $C_{\max}$ в плазме крови достигается примерно через 5–6 ч после приема. После всасывания более 99% препарата связывается с белками сыворотки (тироксин-связывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейодирование примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным образом в печени, почках, головном мозге и мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени). Метаболиты выводятся почками и через кишечник. $T_{1/2}$ — 6–7 дней, при тиреотоксикозе — 3–4 дня, при гипотиреозе — 9–10 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- гипотиреоз;
- эутиреоидный зоб;
- заместительная терапия и профилактика рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе;

- рак щитовидной железы (после оперативного лечения);
- диффузный токсический зоб, после достижения эутиреоидного состояния на фоне антитиреоидной терапии (в виде комбинированной или монотерапии);
- в качестве диагностического средства для проведения теста тиреоидной супрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- нелеченый тиреотоксикоз;
- нелеченая гипофизарная недостаточность;
- нелеченая недостаточность надпочечников;
- применение в период беременности в комбинации с антитиреоидными средствами.

Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. Препарат содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефици-

том лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: ишемическая болезнь сердца (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальная гипертензия, аритмия, сахарный диабет, тяжелый длительно существующий гипотиреоз, синдром мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания терапия препаратом, назначенным по поводу гипотиреоза, должна продолжаться. В период беременности может потребоваться увеличение дозы препарата из-за повышения содержания тироксинсвязывающего глобулина.

В период грудного вскармливания препарат следует принимать строго в рекомендуемых дозах, под наблюдением врача. При приеме рекомендованных терапевтических доз концентрации тиреоидного гормона, секретиремого с грудным молоком при лактации, недостаточна для того, чтобы вызвать гипертиреоз и подавление

секреции ТТГ у ребенка. Нет данных о возникновении тератогенных и фетотоксичных эффектов при приеме препарата в рекомендуемых терапевтических дозах. Прием препарата в период беременности в чрезмерно высоких дозах может негативно влиять на плод и постнатальное развитие.

Применение при беременности препарата в комбинации с анти tireоидными средствами противопоказано, т.к. прием левотироксина натрия может потребовать увеличение доз анти tireоидных средств. Поскольку анти tireоидные средства, в отличие от левотироксина натрия, могут проникать через плаценту, то у плода может развиваться гипотиреоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний. Эутирокс® в суточной дозе принимают утром натощак, по крайней мере за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55



табл. 112 мкг, бл. 25, пач. картон. 4

Эутирокс®



табл. 125 мкг, бл. 25, пач. картон. 4

Эутирокс®

лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сут; у больных заболеваниями 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 0,9 мкг/кг/сут.

Начальный этап заместительной терапии при гипотиреозе

Пациенты без сердечно-сосудистых заболеваний моложе 55 лет	Начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут; мужчины — 100–150 мкг/сут
Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или старше 55 лет	Начальная доза — 25 мкг в день Увеличивать по 25 мкг с интервалом 2 мес до нормализации показателя ТТГ в крови При появлении или ухудшении симптомов со стороны ССС провести коррекцию терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Суточная доза левотироксина натрия, мкг	Доза левотироксина натрия в расчете на массу тела, мкг/кг
0–6 мес	25–50	10–15
6–12 мес	50–75	6–8
1–5 лет	75–100	5–6
6–12 лет	100–150	4–5
Старше 12 лет	100–200	2–3

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия при различных показаниях

Показания	Рекомендуемые дозы (Эутирокс®, мкг/сут)			
Лечение эутиреоидного зоба	75–200			
Профилактика рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба	75–200			
В комплексной терапии тиреотоксикоза	50–100			
Супрессивная терапия рака щитовидной железы	150–300			
Тест тиреотидной супрессии	За 4 нед до теста	За 3 нед до теста	За 2 нед до теста	За 1 нед до теста
	75	75	150–200	150–200

Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу препарата Эутирокс® дают в один прием за 30 мин до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата. У пациентов с тяжелым длительным существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз — с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей на 12,5 мкг/сут каждые 2 нед и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови.

При гипотиреозе Эутирокс® принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе Эутирокс® используют в комплексной терапии с анти тиреоидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач.

Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку препарата Эутирокс®. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** При правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются.



табл. 137 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение трициклических антидепрессантов с левотироксином натрия может привести к усилению действия антидепрессантов.

Левотироксин натрия снижает действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении колестирамин и колестипол (ионообменные смолы), а также алюминия гидроксид уменьшают плазменную концентрацию левотироксина натрия за счет торможения всасывания его в кишечнике. В связи с этим левотироксин натрия необходимо применять за 4–5 ч до приема указанных препаратов.

При одновременном применении с анаболическими стероидами, аспарагиназой, тамоксифеном возможно фармакокинетическое взаимодействие на уровне связывания с белками плазмы. Ингибиторы протеазы (например ритонавир, индинавир, лопинавир) могут оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия. Рекомендуется тщательный мониторинг

концентрации тиреоидных гормонов. При необходимости следует скорректировать дозу левотироксина натрия. Фенитоин может оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия вследствие вытеснения левотироксина натрия из связи с белками плазмы, что может привести к повышению концентрации свободного T_4 и T_3 . С другой стороны, фенитоин повышает интенсивность метаболизма левотироксина натрия в печени. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. Левотироксин натрия может способствовать снижению эффективности гипогликемических препаратов. Поэтому необходим частый мониторинг концентрации глюкозы в крови с момента начала заместительной терапии гормоном щитовидной железы. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать. Левотироксин натрия может усиливать эффект антикоагулянтов (производные кумарина) путем вытеснения их из связи с белками плазмы, что может повысить риск развития кровотечения, например кровоизлияния в



ЦНС или желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пожилых пациентов. Поэтому необходим регулярный мониторинг параметров коагуляции как в начале, так и в ходе сочетанной терапии указанными препаратами. При необходимости дозу антикоагулянта следует скорректировать.

Салицилаты, дикумарол, фуросемид в высоких дозах (250 мг), клофибрат и другие препараты могут вытеснять левотироксин натрия из связи с белками плазмы, что приводит к повышению концентрации фракции свободного T_4 . Севеламер может уменьшать всасывание левотироксина натрия.

Ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина натрия. Поэтому в начале или в конце курса сопутствующей терапии указанными препаратами рекомендуется мониторинг изменения функции щитовидной железы у пациентов. При необходимости дозу левотироксина натрия корректируют.

Алюминийсодержащие (антациды, сукральфат), железосодержащие лекарственные препараты, карбонат кальция в литературе описаны как потенциально снижающие эффективность левотироксина натрия. Поэтому прием левотироксина натрия рекомендуется осуществлять, по меньшей мере, за 2 ч до применения таких лекарственных препаратов.

Соматропин при одновременном применении с левотироксином натрия может ускорить закрытие эпифизарных зон роста.

Пропилтиоурацил, ГКС, бета-симпатолитики и йодсодержащие контрастные препараты, амиодарон ингибируют периферическое превращение T_4 в T_3 . Ввиду высокого содержания йода, применение амиодарона может сопровождаться развитием как гипертиреоза, так и гипотиреоза. Особое внимание следует уделять узловому зобу с возможным развитием нераспознанной функциональной автономии.

Сертралин, хлорохин/прогуанил снижают эффективность левотироксина натрия и повышают концентрацию ТТГ в сыворотке.

Лекарственные препараты, способствующие индукции печеночных ферментов (например, барбитураты, карбамазепин), могут способствовать печеночному клиренсу левотироксина натрия. У женщин, применяющих эстрогенсодержащие контрацептивы или находящихся в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, может возрасть потребность в левотироксине натрия. Употребление продуктов, содержащих сою, может способствовать снижению всасывания в кишечнике левотироксина натрия. Поэтому может потребоваться коррекция дозы, особенно в начале или после прекращения употребления продуктов, содержащих сою.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке препарата наблюдается значительное увеличение скорости обмена веществ. Клинические признаки гипертиреоза могут возникать в случае передозировки, если превышен индивидуальный порог переносимости левотироксина натрия или если доза препарата с момента начала терапии повышается слишком быстро.

Симптомы, характерные для гипертиреоза: сердечные аритмии, тахикардия, сердцебиение, стенокардия, головная боль, мышечная слабость и мышечные подергивания, гиперемия (особенно лица), лихорадка, рвота, нарушение менструального цикла, доброкачественная внутричерепная гипертензия, тремор, беспокойство, бессонница, гипергидроз, снижение массы тела, диарея.

Лечение: в зависимости от выраженности симптомов, врачом может быть рекомендовано уменьшение суточной дозы препарата, перерыв в лечении на несколько дней, назначение бета-адреноблокаторов. При приеме предельно высоких доз может быть назначен плаз-

маферез. После исчезновения побочных эффектов лечение следует начинать с осторожностью, с более низкой дозы. Были зарегистрированы случаи внезапной остановки сердечной деятельности у пациентов, которые принимали чрезмерно высокие дозы левотироксина натрия в течение многих лет. У предрасположенных пациентов были отмечены отдельные случаи возникновения судорог при превышении индивидуального порога переносимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы или до выполнения теста тиреоидной супрессии необходимо исключить или провести лечение следующих заболеваний или патологических состояний: острой коронарной недостаточности, стенокардии, атеросклероза, артериальной гипертензии, недостаточности гипотиза или надпочечниковой недостаточности. Также до начала терапии гормонами щитовидной железы следует исключить или провести лечение функциональной автономии щитовидной железы.

Необходимо исключить возможность возникновения даже незначительного лекарственнообусловленного гипертиреоза у пациентов с коронарной недостаточностью, сердечной недостаточностью или тахикардиями. Поэтому в этих случаях необходим регулярный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. До проведения заместительной терапии гормонами щитовидной железы необходимо выяснить этиологию вторичного гипотиреоза.

При необходимости следует начать заместительную терапию с целью компенсации надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на развитие функциональной автономии щитовидной железы до начала терапии рекомен-

дуется выполнение реакции на введение тиреолиберина (ТРГ-тест) или супрессивной скинтиграфии.

У женщин в постменопаузе, имеющих гипотиреоз и повышенный риск остеопороза, необходимо исключить наличие превышающих физиологические концентрации левотироксина натрия в сыворотке. В этом случае рекомендован тщательный мониторинг функции щитовидной железы.

Применение левотироксина натрия не рекомендуется при наличии метаболических нарушений, сопровождающихся гипертиреозом. Исключением является сопутствующее применение во время лекарственной терапии гипертиреоза антигипертиреоидными препаратами. С момента начала терапии левотироксином натрия в случае перехода с одного препарата на другой рекомендуется скорректировать дозу в зависимости от клинического ответа пациента на терапию и результатов лабораторного обследования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования препарата на влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, т.к. левотироксин натрия идентичен природному тиреоидному гормону, влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не ожидается.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг или 150 мкг. По 25 табл. в блистере из ПВХ/фольги алюминиевой или полипропилена/фольги алюминиевой; по 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ГЛАВА 3. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Тиреотоксическое действие ЛС (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский

проф. Е.Г. Лобанова

Приложение, посвященное неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР), по-прежнему актуально, что обусловлено высокой частотой проявления НЛР и нередко их значительной тяжестью, вплоть до развития летального исхода. Кроме того, проявления НЛР обязательно учитываются врачом при проведении дифференциальной диагностики. Поэтому сведения о НЛР — очень разнообразных и зачастую очень похожих на симптомы многих заболеваний — имеют большое значение. Для диагностирования НЛР первостепенное значение имеет т.н. лекарственный анамнез. При сборе сведений о лекарственной терапии врач уточняет не только препараты, назначенные врачом или безрецептурные, но их дозы и лекарственные формы, а также приверженность пациента предписаниям по режиму применения.

Информация о профиле безопасности любого ЛС, в т.ч. спектре его НЛР, необходима для всех участников оборота лекарств (производители, фармацевты, врачи, пациенты). Знание НЛР позволяет не только оптимизировать лекарственную терапию, но и спрогнозировать риск дальнейшего применения ЛС. НЛР могут служить основанием для изменения режима назначения лекарства и даже его отмены либо являться показанием для профилактической/лечебной коррекции.

Сведения о НЛР даже известных препаратов, давно используемых в практике врачей, постоянно дополняются в ходе постмаркетинговых исследований, и врач должен быть в курсе этих обновлений.

При создании приложения о НЛР реализуется принцип профильности каждого из изданий справочников **Доктор**. Так, для справочника **Доктор. Эндокринология 2016 г.** (20-й выпуск) создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает тиреотоксическое действие, в т.ч. нарушение функциональной активности щитовидной железы, развитие гипотиреоза и др.

Уверены, что представленные в приложении сведения помогут врачам при постановке диагноза, молодым специалистам — в процессе формирования клинико-фармакологического мышления и в конечном итоге будут способствовать повышению эффективности и безопасности лечения пациентов.

Торговое название (фирма)	Тиреотоксическое действие ЛС
Бетадин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	<i>Мазь для наружного применения и раствор для местного и наружного применения:</i> при частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная абсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы. <i>Суппозитории вагинальные:</i> длительное применение повидон-йода может приводить к абсорбции значительных количеств йода. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы.
Депакин® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Редко — гипотиреоз.
Депакин® хроно (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Редко — гипотиреоз.

Торговое название (фирма)	Тиреотоксическое действие ЛС
Делакин [®] Хроносфера [™] (Представительство Акционерного общества «Са-нофи-авентис груп»)	Редко — гипотиреоз.
Мертенил [®] (Gedeon Richter)	<i>При применении розувастатина наблюдались изменения лабораторных показателей: в т.ч. нарушение функции щитовидной железы.</i>
Нанипрус (Sopharma AD)	Очень редко — гипотиреоз.
Октреотид (Фарм-Синтез ЗАО)	Часто — гипотиреоз/нарушение функции щитовидной железы (снижение уровней ТТГ, общего и свободного тироксина).
Розистарк [®] (BELUPO d.d.)	<i>При применении розувастатина наблюдались изменения лабораторных показателей: в т.ч. нарушение функции щитовидной железы.</i>
Розувастатин-СЗ (Северная звезда)	Нарушение функции щитовидной железы.
Розулип [®] (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Частота неизвестна — возможно нарушение функции щитовидной железы.
Роксерс [®] (KRKA)	<i>При применении розувастатина наблюдались: в т.ч. изменение плазменной концентрации гормонов щитовидной железы.</i>
Спитомин [®] (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Редко — поражение щитовидной железы.
Тевастор [®] (Teva)	Нарушение функции щитовидной железы.

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия *(Взаимодействие гипогликемических синтетических и других ЛС в комбинациях)*

проф. Г.Л. Вышковский

проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило шесть справочников по взаимодействию лекарств. Эти издания были призваны предоставить врачу полную информацию по механизмам и видам лекарственных взаимодействий, предположкам и следствиям их возникновения. В них были интегрированы сведения, позволяющие врачу не только выбрать наиболее безопасные и действенные комбинации лекарств, но и отказаться от сочетаний, использование которых может уменьшить эффективность лечения, отдалить выздоровление или вызвать нежелательные, иногда угрожающие жизни эффекты. Справочники по взаимодействию лекарств получили положительную оценку читателей (врачи, фармацевты, студенты).

Продолжая разработку проблемы взаимодействия, издательство РЛС® предлагает вашему вниманию оригинальный информационный продукт, созданный на основе базы данных РЛС®, – таблицы лекарственного взаимодействия. В таблицах в сжатой форме представлены результаты лекарственного взаимодействия, независимо от его вида и механизма. По табличным символам вы сможете быстро определить, какие комбинации противопоказаны, какие применять не рекомендуется, а какие возможны. В течение нескольких секунд можно узнать, усилятся или ослабеет действие препарата, есть ли необходимость в снижении дозы или тщательном наблюдении. Кроме этого, таблица подскажет, какой интервал необходим между приемами лекарств. В тех случаях, когда взаимодействие считается вероятным, но результаты его пока не определены, в соответствующем окошке вы увидите знак вопроса.

Создавая таблицы лекарственного взаимодействия, мы предполагали, что они смогут обеспечить врачу оперативный доступ к информации по совместному применению лекарств и, как следствие, оптимальному подбору средств для полифармакотерапии в режиме реального времени.

Данные по лекарственному взаимодействию постоянно дополняются. С 2011 года в таблицы включены не только новые сведения по взаимодействию действующих веществ, но и имеющиеся сведения по взаимодействию действующих веществ и фармакологических групп.

Хочется надеяться, что таблицы лекарственного взаимодействия будут всегда в зоне вашего внимания – в виде закладки в книге или истории болезни, таблички на стене в ординаторской, кабинете заведующего отделением или главврача, в аптеке. Пусть они помогут вам и вашим пациентам.

Взаимодействие гипогликемических синтетических и других ЛС в комбинациях

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	вилдаглиптин + метформин	глибенкламид + метформин	гликлазид + метформин	метформин + росиглитазон	метформин + саксаглиптин	метформин + ситаглиптин	метформин + [сibu-трамин + целлюлоза микрокристаллическая]
H ₂ -антигистаминные средства		↑↑					
азпропазон			↑↑				
акарбоза		↑↑	↑↑	○ ²			!
алгелдрат + магнезия гидроксид + симетикон					↓ ²		
аллопуринол			↑↑				
амилорид		?	↑ ²		? ²	? ¹	↑ ¹
аммония хлорид		↑↑ ¹					
ампrenaвир					↑ ²		
Анаболики стероидные		↑↑	↑↑				
Анальгетики						○	
АРА II (АТ, -подтип)						○	
Антиагреганты							←
апрепитант					↑ ²		
аскорбиновая кислота		↑↑ ¹					
аспарагиназа		↓↓	↓↓				
атазанавир					↑ ²		
ацетазоламид		↓↓	↓↓				
баклофен		↓↓	↓↓				
Барбитураты		↓↓	↓↓				
безафибрат		↑↑	↑↑				
Бета ₂ -адреномиметики				↓⊕			⊕
Бета-адреноблокаторы		↑↑	↑↑			○	
Бигуаниды		↑↑	↑↑				
Блокаторы кальциевых каналов		↓↓	↓↓		↓⊕	↓⊕	
бромокриптин		↑↑	↑↑				
бупропион						○	
ванкомицин		?	↑ ²		↑⊕	? ¹	↑ ¹
варфарин				○ ²		○ ²	
верапамил					↑		
гемфиброзил				↑ ²			
гидрохлортиазид						○ ²	
Гипогликемические ЛС			↑↑				
Гипогликемические пероральные ЛС				○ ¹			
Гипотензивные ЛС							!
глибенкламид	→ ²			○ ²	⊖ ¹ / ↑ ²	?	
глимепирид				○ ²			
глюкагон		↓↓	↓↓				
Глюкокортикостероиды			↓↓	↓⊕	↓⊕	↓⊕	!

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	випаглитин + метформин	глибенкламид + метформин	гликлазид + метформин	метформин + росиглитазон	метформин + саксаглиптин	метформин + ситаглиптин	метформин + [симу- трамин + целлюлоза микрокристалли- ческая]
Гормоны щитовидной железы		↓↓	↓↓		↓⊗	↓⊗	
гуанетидин		↑↑	↑↑				
даназол		↓↓	↓↓				✗ ¹
дексаметазон							↓ ²
декстрометорфан							⊗ ²
диазоксид		↓↓	↓↓				⊗ ²
дигидроэрготамин							⊗ ²
дигоксин		?	↑ ²	○ ²	○ ¹ / ? ²	← / ⊗	↑ ¹
дизопирамид		↑↑	↑↑				
диклофенак						○ ²	
дилтиазем					↑↑ ²		
Диуретики				↓⊗	↓⊗		
Диуретики петлевые							⊗ ¹ / !
Диуретики тиазидные		↓↓	↓↓		↓⊗	↓⊗	
Другие ЛС	?						
ибупрофен						○	
изониазид		↓↓	↓↓		↓⊗	↓⊗	
Ингибиторы CYP2C8				↑ ²			
Ингибиторы CYP3A4							⊗
Ингибиторы АПФ		↑↑	↑↑	↑⊗		○	!
Ингибиторы карбоангидразы		↓↓					
Ингибиторы MAO			↑↑				⊗ ²
Ингибиторы цитохрома P450	?						
индинавир					↑ ²		
Индукторы CYP2C8				⊗			
Индукторы цитохрома P450	?						
Инсулины			↑↑			↕	!
итраконазол					↑ ²		
Йодсодержащие контрастные ЛС		⊗		⊗ / ↑ ²	⊗ / ↑ ²		⊗ ¹
кальция хлорид		↑↑ ¹					
каптоприл		↑↑	↑↑				
карбамазепин							↓ ²
Катионные ЛС		?		↑ ¹ ⊗			
кетоназол					↑ ²		⊗ ²
klaritromicin					↑ ²		
клонидин			↓↓				
клопидогрел						○ ²	
клофибрат		↑↑	↑↑				
Контрацептивы пероральные			↓↓		↓⊗	↓⊗	○
лансопризол						○ ²	
Литийсодержащие ЛС		↓↓	↓↓				

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	випдаглитин + метформин	глибенкламид + метформин	гликлазид + метформин	метформин + росиглитазон	метформин + саксаглиптин	метформин + ситаглиптин	метформин + [сibu- трамин + целлюлоза микрокристалли- ческая]
ЛС для снижения массы тела центрального действия							
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию			↑↑				
ЛС, влияющие на гемостаз							←
ЛС, связывающиеся с белками плазмы						? ¹	
ЛС, содержащие псевдоэфедрин							! ²
ЛС, содержащие эфедрин							! ²
Макролиды							↓ ²
метотрексат				← ²			
Миелотоксичные ЛС			☠				
миконазол		↑↑	↑↑				
морфин		?	↑ ² / ↓↓		? ¹	? ¹	↑ ¹
напроксен						○ ²	
Нейролептики — фенотиазины					↓👁	↓👁	
нелфинавир					↑ ²		
Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства		↑↑					
никотиновая кислота		↓↓	↓↓		↓👁	↓👁	
нифедипин	↑ ²	↑ ²	↑ ²	○ ²	↑ ¹	↑ ¹	↑ ¹
норэтистерон + этинилэстрадиол				○ ²			
НПВС — Производные салициловой кислоты					? ¹		
окситетрацилин			↑↑				
оксифенбутазон			↑↑				
омепразол					○ ²	○ ²	
пентазоцин							☠ ²
пентоксифиллин		↑↑	↑↑				
пиоглитазон					○ ²		
пиридоксин		↑↑	↑↑				
пробенецид					? ¹	? ¹	
Производные кумарина		↑↑	↑↑				
Производные сульфонилмочевины					↑	←	!
прокаинамид		?	↑ ²		? ¹	? ¹	↑ ¹
пропранолол						○	
Противогрибковые ЛС		↑↑					
Противотуберкулезные ЛС		↑↑					
Противоэпилептические ЛС		↓↓					
Психотропные ЛС							
ранитидин		?	↑ ²		? ¹	? ¹	↑ ¹
резерпин		↑↑	↑↑				

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	виплаглиптин + метформин	глибенкламид + метформин	гликлазид + метформин	метформин + росиглитазон	метформин + саксаглиптин	метформин + ситаглиптин	метформин + [симу- трамин + целлюлоза микрокристалли- ческая]
ритодрин			↓↓				
ритонавир					↑ ²		
рифампицин		↓↓	↓↓	↓ ² ⊕	↓ ²		↓ ²
росиглитазон						○	
саквинавир					↑ ²		
Салицилаты		↑↑	↑↑			? ¹	!
сальбутамол		↓↓	↓↓				
Сердечные гликозиды			⊗				
сертралин						○ ²	
силденафил						○ ²	
симвастатин					↑ ²	○ ²	
Симпатомиметики					↑ ⊕	↓ ⊕	
СИОЗС							⊗
Снотворные триптофансодержащие ЛС							2
Статины						○	
Субстраты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2D6						○	
Субстраты CYP3A4				?			
Субстраты CYP3A4 и CYP2C8/9						○	
Субстраты цитохрома P450	?			?			
Сульфаниламиды			↑↑			? ¹	
Сульфаниламиды длительного действия		↑↑					
Сульфонамиды					? ¹		
суматриптан							⊗
телитромицин					↑ ²		
теофиллин		↑↑	↑↑				
тербуталин		↓↓	↓↓				
тетрациклин		↑↑	↑↑				
триамтерен		?	↑ ² / ↓↓		? ¹	? ¹	↑ ¹
триметоприм		?			? ¹	? ¹	↑ ¹
фамотидин					↑ ²		
фенилбутазон		↑↑	↑↑				
фенитоин		↓↓	↓↓		↓ ⊕	↓ ⊕	↓ ²
фенобарбитал							↓ ²
фентанил							⊗
фенфлурамин		↑↑	↑↑				
Фибраты		↑↑				○	
флуконазол		↑ ¹	↑↑		↑ ²		
флуоксетин		↑↑	↑↑			○ ²	
фосампренавир					↑ ²		
фуросемид	→ / ↑ ²	→ / ↑ ²	→ / ↑ ² / ↓↓		→ / ↑ ¹	→ / ↑ ¹	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	витагиптин + метформин	глибенкламид + метформин	гликлазид + метформин	метформин + росиглитазон	метформин + саксаглиттин	метформин + ситаглиттин	метформин + [сibu- трамин + целлюлоза микрокристалли- ческой]
хинидин		?	↑ ²		?	?	↑ ¹
хинин		?	↑ ²		?	?	↑ ¹
хлорамфеникол	↑↑	↑↑	↑↑		?	?	
хлорпромазин	↓↓	↓↓	↓↓				↓ [⦿]
хлорталидон	↓↓	↓↓	↓↓				
целекоксиб						○ ²	
цетиризин						○ ²	
циклоспорин						↑ ²	⦿
циклофосфамид			↑↑				
циметидин		↑ ²	↑↑	↑ ¹ ⦿	↑ ¹ ⦿	?	
зетимиб						○ ²	
эналаприл		↑↑	↑↑				
эпинефрин	↓↓	↓↓	↓↓				
эритромицин					↑ ²		⦿
Эстрогены		↓↓	↓↓		↓ [⦿]	↓ [⦿]	
этанол	× ²	×	⦿	↑ ¹	↑ ¹		×
Этанолсодержащие ЛС	×	×					×
этионамид		↑↑	↑↑				

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	
○	эффекты не изменяются
⊖	взаимодействие не обнаружено
↑ ←	возможно усиление/удлинение эффекта
↑↑ ∑	усиление/удлинение эффекта
↓ →	возможно ослабление/укорочение эффекта
↓↓ ∩	ослабление/укорочение эффекта
⦿	необходимо тщательное наблюдение
?	взаимодействие возможно
⦿	усиление побочных эффектов/повышение токсичности
×	сочетание не рекомендуется
!	необходима осторожность
	сочетание противопоказано
	данные отсутствуют

Направление стрелки указывает на действующее вещество, эффекты которого изменяются (к нему — усилива-ются, от него — ослабляются). **Красный** цвет стрелки означает, что изменения обуславливают необходимость различных видов контроля или коррекции режимов дозирования или сопровождаются риском повышения ток-сичности и появления побочных эффектов, возвратом симптомов заболевания.

Цифровой индекс указывает на ДВ, участвующее в конкретном взаимодействии. Отсутствие цифрового индек-са означает, что нет данных о том, какой именно компонент комбинации участвует во взаимодействии или указа-но, что взаимодействует комбинация ДВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору.- М.: Когито-Центр, 2004.- 200 с.
2. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т./ Под ред. Б.Г. Катцунга; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау.- 2-е изд.- М.-СПб.: Бином-Невский диалект.- Т. 1.- 2007.- 648 с.; Т. 2.- 2008.- 784 с.
3. Большая медицинская энциклопедия.- М.: АСТ: Астрель, 2007.- 736 с.
4. Большой медицинский энциклопедический словарь/ Под ред. В.И. Бородулина.- Изд. 4-е, испр. и доп.- М.: РИПОЛ классик, 2007.- 960 с. (Библиотека энциклопедических словарей).
5. Большой словарь медицинских терминов/ Сост. Федотов В.Д.- М.: Центрполиграф, 2007.- 960 с.
6. Большой справочник лекарственных средств/ Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 3344 с.
7. Большой толковый медицинский словарь (Oxford): в 2 т./ Под ред. проф. Г.Л. Билича; пер. с англ. - М.: Вече, АСТ, 1999.- Т. 1.- 592 с.; Т. 2.- 608 с.
8. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов/ Под ред. проф. Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 2244 с.
9. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой/ Под ред. В.М. Виноградова.- 4-е изд., испр.- СПб.: СпецЛит, 2006.- 864 с.
10. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под. ред. И.М. Перцева.- Харьков: Металполис, 2002.- 784 с.
11. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: в 2 т./ Под ред. Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др.; пер. с англ.- М.: Практика, 2002.- Т. 1.- 1416 с.; Т. 2.- 1760 с.
12. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006.- 264 с.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.- Ч. 1.- 704 с.
14. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье: в 2 вып.- 11-е изд.- М.: Медицина.- Вып. 1.- 1987.- 328 с.; Вып. 2.- 1989.- 400 с.
15. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИС/ЛС №91500.05.0002.- 2001.
16. Государственная программа РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы».
17. Государственный реестр лекарственных средств.- Интернет-версия Госреестра лекарственных средств, 2015 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
18. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009.- Т. 1, ч. 1.- 648 с.; ч. 2.- 624 с.; Т. 2, ч. 1.- 568 с.; ч. 2.- 560 с.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.- М.: Медицина, 2000.- 632 с.
20. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
21. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
22. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. вы-

- пуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
23. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
 24. Клиническая фармакология: национальное руководство/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукуца, В.К. Лепехина, В.И. Петрова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.- 976 с. (Серия «Национальные руководства»).
 25. Клинические рекомендации для практикующих врачей / Пер. с англ.; под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.- 1248 с.
 26. Краткая медицинская энциклопедия: в 2 т./ Гл. ред. В.И. Покровский. - 3-е изд.- М.: Мед. энциклопедия, Крон-Пресс, 1994.- Т. 1.- 608 с.; Т. 2.- 544 с.
 27. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010.- 1216 с.
 28. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), 10-й пересмотр: в 3 т.- Женева.- М.: ВОЗ-Медицина, 1995.- Т. 1, ч. 1.- 698 с.; ч. 2.- 634 с.; Т. 2.- 182 с.; Т. 3.- 924 с.
 29. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- СПб.: Фолиант, 2000.- 524 с.
 30. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии.- СПб.: Фолиант, 2013.- 960 с.
 31. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2001.- 736 с.
 32. Нил М.Дж. Наглядная фармакология/ Пер. с англ.; под ред. Р.Н. Аляутдинова.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.- 116 с.
 33. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 356 с.
 34. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии.- 6-е изд., испр. и доп.- М.: Знак, 2011.- 352 с.
 35. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Хоффман Б. Фармакология: клинический подход/ Пер. с англ.; под ред. Романова Б.К.- М.: Логосфера, 2012.- 744 с.
 36. Полный медицинский справочник/ Пер. с англ. Е.Махияновой и И.Древалей.- М.: АСТ, Астрель, 2006.- 1104 с.
 37. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, С.Д. Арапова и др.; под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.- М.: Литтерра, 2006.- 1080 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 12).
 38. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология/ Пер. с англ.- М.: Мир, 2000.- 592 с.
 39. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
 40. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: в 2 т./ Пер. с англ.; под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера.- М.: Мир, 1997.- Т. 1.- xxxiv + 1044 с.; Т. 2.- xiv + 872 с.
 41. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 768 с.
 42. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатьями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями/ Под ред. Р.У. Хабриева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 512 с.
 43. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета.- М.: Ньюдиамед, 2009.- 480 с.

44. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
45. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд.- М.: Практика, 2000.- 880 с.
46. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).- Вып. XVI.- М.: Эхо, 2015.- 1016 с.
47. Шашкова Г.В., Лепяхин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств.- 15-е изд., перераб. и доп.- М.: ФАРМЕДИНФО, 2013.- 624 с.
48. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т./ Гл. ред. Б.В. Петровский.- М.: Советская энциклопедия, 1982.- Т. 1.- 464 с.; Т. 2.- 448 с.; Т. 3.- 512 с.
49. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
50. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
51. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов/ Под ред. Е.Г. Лобановой, Г.Л. Вышковского.- М.: ВЕДАНТА, 2015.- 1552 с.
52. Энциклопедия психиатрии: Руководство для практикующих врачей/ Ю.А. Александровский, А.С. Аведисова, Г.Л. Вышковский, Л.М. Барденштейн и др.; под общ. ред. Ю.А. Александровского, Г.Л. Вышковского.- М.: РЛС-2004, 2003.- 544 с. (Серия Регистр лекарственных средств России РЛС).
53. Ожаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник.- М.: Эксмо, 2010.- 672 с.
54. ATC Index with DDDs/WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005.- 128 p.
55. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.R. Pathologic Basis of Disease.- 6th ed.- Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Company, 1999.- 1424 p.
56. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lippincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
57. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneva: World Health Organization, 1996.- №9.- 890 p.
58. Luellmann H., Mohr K., Liegler A., Bieger D. Color atlas of Pharmacology.- 2nd ed.- Stuttgart; New York: Thieme, 2000.- 386 p.
59. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
60. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
61. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997.- 3214 p.
62. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- 2012.- 3152 p.
63. Physicians Desk Reference (Companion Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indication).- 59th ed., 2005.- Thomson Healthcare, 2005.- 1900 p.
64. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
65. Rote Liste 2012.- Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012.- 2224 p.
66. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson.- Elsevier.- 2012.- 1104 p.
67. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London-Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
68. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001.- 2590 p.
69. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение/ Гл. ред. Марк Х. Бирс; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина.- 2-е изд.- М.: Литтерра, 2011.- 3744 с.
70. USP Dispensing Information. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.
71. Woodrow R., Colbert B.J., Smith D.M.- Essentials of Pharmacology for Health Professions.- 7th ed.- Cengage Learning, 2014.- 672 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 20

Доктор. Эндокринология

Подписано в печать 07.07.2016.

Выход в свет 07.08.2016

Формат 70х100/32. 11,5 печ.л.

Тираж 3 000 экз. Заказ №

Свободная цена.

Адрес издателя: 127083, Москва, ул. В. Масловка, д. 28, корп. 2, пом. 2, к. 12,

Адрес редакции: 123007, Москва, 5-я Магистральная ул., д. 12, а/я 39,

тел. (495) 258-97-03

факс (495) 258-97-07

e-mail: sale@rlsnet.ru

Отпечатано с готового электронного оригинал-макета

ОАО «Первая Образцовая типография»,
филиал «Дом печати – ВЯТКА»

610033, г. Киров, ул. Московская, 122